

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Facultat de Medicina i Odontologia
Departament de Cirurgia**

Programa de Doctorado 040 G 992 Cirugía en Otoneurooftalmología



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**ESTUDIO MICROANATOMICO, DE IMAGEN Y ELECTRICO DE LA UNION
DIENCEFALO – MESENCEFALICA: APLICACION A LA CIRUGIA DE
ESTIMULACION CEREBRAL PROFUNDA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Pablo González-López

Directores:

- Dr. Guillermo García March
- Dr. José Manuel González Darder
- Dr. Pedro Roldán Badía

2012

D. GUILLERMO GARCIA MARCH, Profesor Asociado de Neurocirugía del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, D. JOSE MANUEL GONZALEZ DARDER, Profesor Asociado de Neurocirugía del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, y D. PEDRO ROLDAN BADIA, Profesor Titular de Neurocirugía del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado *'Estudio microanatómico, de imagen y eléctrico de la unión diencéfalo - mesencefálica: aplicación a la cirugía de estimulación cerebral profunda en la Enfermedad de Parkinson'* realizado bajo nuestra dirección en este Departamento por D. Pablo González-López, reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para poder optar al título de Doctor en Medicina.

Y para que así conste y obre a los efectos oportunos, expedimos el presente certificado a 9 de Enero de 2012

**Fdo. Prof. Dr. G
García March**

**Prof. Dr. JM
González Darder**

**Prof. Dr. P
Roldán Badía**

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se puede resumir como el resultado de tres cualidades: motivación, esfuerzo y constancia.

Gracias a mis directores Guillermo, Pepe y Pedro, sin vuestra motivación nunca hubiera embarcado en este viaje.

Gracias también a los Profesores Evandro de Oliveira de Sao Paulo, y Ugur Türe de Estambul, por brindarme la posibilidad de trabajar en vuestros laboratorios de Neuroanatomía.

Y gracias en especial a mi familia y a Amparo, porque sin vosotros hubiera sido imposible llegar hasta el final. Gracias papá y mamá, por inculcarme la capacidad de esfuerzo y constancia.

INTRODUCCION	9
I. REVISION DE LA LITERATURA	13
<i>I.A Estudio de la anatomía cerebral: visión del Neurocirujano</i>	13
<i>I.B Cirugía de los Trastornos del Movimiento: un campo en continua evolución</i>	19
<u>I.B.1 El nacimiento de la Neurocirugía Funcional: los Procedimientos Lesivos</u>	19
<u>I.B.2 La Era Estereotáctica</u>	21
<u>I.B.3 Evolución de los Procedimientos Lesivos y las Dianas Terapéuticas</u>	24
<i>I.C El NST como diana terapéutica en la EP</i>	27
<u>I.C.1 Descripción Anatómica del NST</u>	28
<u>I.C.2 Conexiones del NST y Estructuras Vecinas</u>	29
<u>I.C.3 Distintas Regiones y Funciones en el Espesor del NST</u>	31
<i>I.D Métodos para la localización de la diana terapéutica: hacia una visión más anatómica</i>	32
<u>I.D.1 Métodos Probabilísticos Indirectos</u>	33
<u>I.D.2 Métodos Anatómicos Directos</u>	35
<i>I.E Microrregistro y Respuesta Eléctrica Intraoperatoria: de la función a la imagen</i>	36
<i>I.F Estudio preoperatorio del encéfalo: nuevas técnicas de imagen y planificación quirúrgica</i>	39
<i>I.G Atlas 3D para planificación: una herramienta necesaria</i>	42
<i>I.H Estudio del campo eléctrico en Neurocirugía Funcional: un reto para el futuro</i>	44
II. ESTADO ACTUAL DEL TEMA. MARCO TEORICO	45
III. HIPOTESIS	49
IV. OBJETIVOS	52
V. MATERIAL Y METODOLOGIA	54
Material Experimental y Clínico	54
<i>V.A Material Experimental</i>	54

<u>V.A.1 Especímenes</u>	54
<u>V.A.2 Instrumental</u>	54
<u>V.A.3 Fotografía</u>	55
<u>V.A.4 Software de procesamiento de imágenes</u>	55
<u>V.A.5 Material para medir y calcular coordenadas y distancias</u>	55
<i>V.B Material Clínico</i>	55
<i>V.C Material Tecnológico</i>	55
<u>V.C.1 Estudios de imagen</u>	56
<u>V.C.2 Sistema frameless</u>	57
<u>V.C.3 Procedimiento de Estimulación Cerebral Profunda</u>	58
<u>V.C.4 Estación de Planificación</u>	58
<u>V.C.5 Descartes Web2.0</u>	59
<u>V.C.6 SPSS Versión 16.0</u>	59
Metodología	59
<i>V.D Estudio anatómico</i>	59
<u>V.D.1 Estudio descriptivo</u>	60
V.D.1.1 Análisis descriptivo inicial	60
V.D.1.2 Disección de la cara lateral	60
V.D.1.3 Disección de la cara medial	61
<u>V.D.2 Estudio anatómico analítico</u>	61
V.D.2.1 Registro de coordenadas	62
V.D.2.2 Coordenadas del NST	63
V.D.2.3 Cálculo de las distancias vectoriales	63
<u>V.D.3 Cortes histológicos</u>	64
<i>V.E Estudio Clínico</i>	64
<u>V.E.1 Planificación Preoperatoria</u>	64
V.E.1.1 Localización de la diana terapéutica	64
V.E.1.1.1 Método indirecto clásico (probabilístico)	64
V.E.1.1.2 Método indirecto anatómico basado en el NR	65
V.E.1.2 Segmentación Anatómica de los Núcleos Subtalámico y Rojo	66
V.E.1.3 Tractografía basada en el Tensor de Difusión	66
V.E.1.3.1 Fibras motoras de la cápsula interna (tractos corticoespinal y corticobulbar)	67
V.E.1.3.2 Lemnisco medial y proyección talamocortical (pedúnculo talámico superior)	68
V.E.1.3.3 Proyecciones descendentes del campo ocular frontal (tracto frontopontino)	68
V.E.1.3.4 Fibras del nervio oculomotor	68
V.E.1.4 Segmentación de los fascículos implicados	69
V.E.1.5 Fusión de las secuencias y envío al Neuronavegador Intraoperatorio	69
V.E.1.6 Tomografía Axial de corte fino y última fusión	69

<u>V.E.2 Procedimiento quirúrgico</u>	70
<u>V.E.3 Estudio clínico analítico</u>	73
V.E.3.1 Registro de coordenadas	73
V.E.3.1.1 Coordenadas de la diana clásica obtenida mediante el método indirecto probabilístico	73
V.E.3.1.2 Coordenadas de la diana obtenida mediante el método anatómico indirecto basado en el NR	73
V.E.3.1.3 Coordenadas de la diana terapéutica obtenida tras el mapeo y test de estimulación intraoperatorios	74
V.E.3.1.4 Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en cada uno de los fascículos estudiados ('controles')	74
V.E.3.1.5 Coordenadas de los puntos en los que la estimulación produzca efectos secundarios	74
V.E.3.1.6 Coordenadas del punto más cercano al estimulado en cada uno de los fascículos estudiados con efectos secundarios ('casos')	74
V.E.3.2 Análisis de la respuesta eléctrica	75
V.E.3.2.1 Inyección de las coordenadas de los puntos con mejor respuesta clínica a la estimulación en la representación volumétrica del NST	75
V.E.3.2.2 Cálculo de las distancias vectoriales entre las dianas clásica, anatómica y terapéutica o definitiva	75
V.E.3.2.3 Cálculo de la distancia vectorial y localización relativa de cada estructura respecto al STN. EN AUSENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS	76
V.E.3.2.3.1 Fibras corticoespinales y corticobulbares motoras a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica	76
V.E.3.2.3.2 Fibras del lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica	76
V.E.3.2.3.3 Fibras frontopontinas (FEF) a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica	76
V.E.3.2.3.4 Fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (IIICN) a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica	77
V.E.3.2.4 Cálculo de la distancia vectorial de cada estructura respecto al STN EN PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS:	77
V.E.3.2.4.1 Fibras corticoespinales y corticobulbares motoras a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Contracciones musculares tónicas	77
V.E.3.2.4.2 Fibras del lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Parestesias	77
V.E.3.2.4.3 Fibras frontopontinas (Campo Ocular Frontal) a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Desviación conjugada de la mirada	78
V.E.3.2.4.4 Fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (IIICN) a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Desviación no conjugada de la mirada	78
<i>V.F Análisis estadístico</i>	78
<i>V.G Traslación de los resultados a un espacio tridimensional teórico</i>	78
VI. RESULTADOS	81
<i>VI.A Estudio anatómico</i>	81
<u>VI.A.1 Estudio descriptivo</u>	81

VI.A.1.1 Descripción Superficial	81
VI.A.1.2 Cara lateral	81
VI.A.1.3 Cara medial	83
VI.A.1.3.1 Unión Diencefalo – Mesencefálica	83
VI.A.1.3.2 Disección de fibra blanca desde la cara medial	89
<u>VI.A.2 Cálculos analíticos de las estructuras expuestas</u>	91
VI.A.2.2 Coordenadas del NST	91
VI.A.2.3 Distancias vectoriales entre los diferentes puntos escogidos	92
<u>VI.A.3 Cortes histológicos</u>	92
 <i>VI.B Estudio Clínico</i>	 92
<u>VI.B.1 Planificación Preoperatoria</u>	93
VI.B.1.1 Localización de la diana terapéutica	93
VI.B.1.1.1 Método indirecto clásico (probabilístico)	93
VI.B.1.1.2 Método indirecto anatómico basado en el NR	94
VI.B.1.2 Segmentación Anatómica de los Núcleos Subtalámico y Rojo	94
VI.B.1.3 Tractografía basada en el Tensor de Difusión	94
VI.B.1.3.1 Fibras motoras de la cápsula interna (tractos corticoespinal y corticobulbar)	95
VI.B.1.3.2 Lemnisco medial y proyección talamocortical (pedúnculo talámico superior)	95
VI.B.1.3.3 Proyecciones descendentes del campo ocular frontal (tracto frontopontino)	95
VI.B.1.3.4 Fibras del nervio oculomotor	96
VI.B.1.4 Segmentación de los fascículos implicados	96
VI.B.1.5 Fusión de las secuencias y envío al Neuronavegador Intraoperatorio	97
VI.B.1.6 Tomografía Axial de corte fino y última fusión	97
<u>VI.B.2 Procedimiento quirúrgico</u>	97
<u>VI.B.3 Estudio clínico analítico</u>	98
VI.B.3.1 Registro de coordenadas	98
VI.B.3.1.1 Coordenadas de la diana clásica obtenida mediante el método indirecto probabilístico	99
VI.B.3.1.2 Coordenadas de la diana obtenida mediante el método anatómico indirecto basado en el NR	99
VI.B.3.1.3 Coordenadas de la diana terapéutica obtenida tras el mapeo y test de estimulación intraoperatorios	99
VI.B.3.1.4 Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en cada uno de los fascículos estudiados ('controles')	100
VI.B.3.1.5 Coordenadas de los puntos en los que la estimulación produzca efectos secundarios	100
VI.B.3.1.6 Coordenadas del punto más cercano al estimulado en cada uno de los fascículos estudiados con efectos secundarios ('casos')	101
VI.B.3.2 Análisis de la respuesta eléctrica	102
VI.B.3.2.1 Inyección de las coordenadas de los puntos con mejor respuesta clínica a la estimulación en la representación volumétrica del NST	102
VI.B.3.2.2 Distancias vectoriales entre las dianas clásica, anatómica y terapéutica o definitiva	103
VI.B.3.2.3 Distancia vectorial y localización relativa de cada estructura respecto al STN. EN AUSENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS	103
VI.B.3.2.3.1 Fibras corticoespinales y corticobulbares	

motoras a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica	103
VI.B.3.2.3.2 Fibras del lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica	103
VI.B.3.2.3.3 Fibras frontopontinas (Campo Ocular Frontal) a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica	103
VI.B.3.2.3.4 Fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (IIICN) a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica	104
VI.B.3.2.4 Distancia vectorial de cada estructura respecto al STN EN PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS:	104
VI.B.3.2.4.1 Fibras corticoespinales y corticobulbares motoras a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Contracciones musculares tónicas	104
VI.B.3.2.4.2 Fibras del lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Parestesias	104
VI.B.3.2.4.3 Fibras frontopontinas (FEF) a nivel de la unión diencefalo - mesencefálica. Desviación conjugada de la mirada	104
VI.B.3.2.4.4 Fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (IIICN) a nivel de la unión diencefalo - mesencefálica. Desviación no conjugada de la mirada	104
<i>VI.C Análisis estadístico</i>	105
<u>VI.C.1 Análisis estadístico de las distancias entre las dianas clásica y anatómica respecto al punto diana terapéutico</u>	105
<u>VI.C.2 Análisis estadístico de las distancias entre los puntos en los que la microestimulación produjo la aparición de efectos adversos y los puntos más cercanos en el espesor de las estructuras supuestamente responsables</u>	105
<i>VI.D Espacio tridimensional teórico</i>	105
<u>VI.D.1 Inyección de las coordenadas del NST obtenidas durante la fase experimental</u>	105
<u>VI.D.2 Inyección de las coordenadas de los distintos fascículos disecados obtenidas durante la fase experimental</u>	106
<u>VI.D.3 Inyección de las coordenadas de las dianas clásica y anatómica, así como del punto con mejor respuesta clínica</u>	106
<u>VI.D.4 Inyección de las coordenadas de los puntos con mejor respuesta clínica y sus respectivos pares sobre los fascículos trazados</u>	107
<u>VI.D.5 Inyección de las coordenadas de los puntos con efectos secundarios y sus respectivos pares sobre los fascículos trazados</u>	108
VII. DISCUSION	109
<i>VII.A Disección Microanatómica de la Unión Diencefalo – Mesencefálica</i>	110
<i>VII.B Relaciones Anatómicas entre las distintas estructuras que componen el Microambiente de la Unión Diencefalo – Mesencefálica</i>	112

<i>VII.C Cálculo del Tensor de Difusión y Tractografía en Procedimientos Estereotácticos de Estimulación Cerebral Profunda</i>	114
<u>VII.C.1 Efectos Clínicos de la Estimulación Cerebral Profunda del NST y Áreas Circundantes</u>	115
<u>VII.C.2 Tractografía basada en el Tensor de Difusión</u>	116
<i>VII.D Visualización Directa de Estructuras Profundas mediante Secuencias Anatómicas de Resonancia Magnética</i>	117
<i>VII.E Métodos Anatómicos para la Localización de las Dianas Terapéuticas</i>	118
<u>VII.E.1 Método Indirecto Probabilístico vs. Método Anatómico Indirecto en Términos de Precisión</u>	120
<i>VII.F La Región Dorsoanterolateral del NST como responsable del Beneficio Terapéutico</i>	121
<i>VII.G Distancia de Seguridad para evitar la aparición de los distintos Efectos Secundarios durante la Estimulación del Núcleo Subtalámico</i>	122
<i>VII.H Espacio Tridimensional Teórico basado en un Sistema de Coordenadas Cartesiano respecto al Punto Medio Intercomisural. Primer Paso para la Creación de un Atlas Estereotáctico Tridimensional</i>	124
<u>VII.H.1 Inyección de los puntos analizados en el Espacio Tridimensional</u>	124
<u>VII.H.2 Campo de Respuesta Eléctrica</u>	126
<u>VII.H.3 Atlas Estereotácticos Clásicos. Transformación de los espacios biplanares a espacios tridimensionales</u>	127
VIII. CONCLUSIONES	129
IX. ANEXO	131
<i>IX.A Figuras</i>	131
<i>IX.B Tablas</i>	174
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	235

INTRODUCCION

La Enfermedad de Parkinson (EP) es con diferencia el trastorno del movimiento más frecuente en la actualidad, y la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia, situándose únicamente por detrás del mal de Alzheimer. Según recientes estudios epidemiológicos, en los quince países más poblados del mundo hay diagnosticados en la actualidad unos 5 millones de casos, 3 de los cuales se reparten entre China y los Estados Unidos. La variante idiopática de esta entidad es la más frecuente, y se ha considerado clásicamente como un trastorno del movimiento, puesto que los pacientes presentan característicamente uno o más de los síntomas motores cardinales, entre los que destacan la bradicinesia, rigidez muscular, temblor y la inestabilidad postural. Esta sintomatología motora es generalmente la más incapacitante desde un punto de vista funcional, y por tanto los mayores esfuerzos terapéuticos van encaminados a su resolución. No obstante, esta enfermedad también desencadena alteraciones en la función cognitiva, en la expresión de las emociones y en las funciones autonómicas. En realidad, estas alteraciones no motoras son, en muchas ocasiones, las primeras en aparecer, hasta años antes que los característicos síntomas motores, y su difícil detección es generalmente la responsable del retraso en el diagnóstico y por tanto de que su incidencia esté infravalorada.

Aunque descrita por primera vez en el año 1817 por James Parkinson¹⁴¹, la EP es una entidad que probablemente existe desde hace miles de años, aunque debido a su carácter degenerativo su frecuencia está aumentando junto con el aumento de la esperanza de vida de la población a la que afecta. Esta patología presenta un rango de prevalencia bastante amplio debido a las variaciones que sufre la misma en función de la raza, edad y otras características demográficas. Clásicamente se han descrito cifras de prevalencia de 18 a 418 casos por cada 100.000 habitantes²¹⁵. No obstante, cuando se ajustan las cifras teniendo en cuenta variables importantes como la edad, la prevalencia estimada se queda en torno a 60 a 180 por cada 100.000¹¹⁸. Del mismo modo, la incidencia varía entre 5 a 25 por cada 100.000 habitantes²⁰⁰. No obstante, y como ya se ha comentado, debido a las dificultades para detectar las primeras manifestaciones de la

enfermedad, la incidencia esté probablemente infraestimada. En cuanto a la distribución por sexos, lo cierto es que existen grandes diferencias según la literatura revisada, aceptándose en general que la frecuencia de la EP es ligeramente superior en hombres que en mujeres (12-15 hombres por cada 10 mujeres diagnosticadas). No obstante en pequeñas series se han llegado a objetivar tasas para los hombres un 91% mayores que para las mujeres²⁰⁰.

Como enfermedad degenerativa que es, el riesgo de desarrollarla aumenta de forma cuasi exponencial con la edad avanzada. La edad media al diagnóstico es de 62 años en Estados Unidos, siendo realmente infrecuente por debajo de los 30 años. Sin embargo, gracias a los nuevos criterios diagnósticos y mejoras en el acceso a los sistemas de salud, se ha calculado que hasta un 10% de los casos de EP idiopática aparecen en el rango de población entorno a los 40 años de edad. La prevalencia aumenta sustancialmente entre los 50-90 años⁶¹, apareciendo en hasta un 2% de las personas mayores de 65 años. La evidencia sugiere que, como en la mayor parte de enfermedades degenerativas dependientes del envejecimiento, a medida que aumente la esperanza de vida de la población mundial, la incidencia y prevalencia continuará aumentando¹⁹², duplicándose el número de casos en el año 2030, y triplicándose en 2050⁶¹, para llegar a alcanzar cifras de prevalencia de hasta 550-600 por cada 100.000 habitantes en los países desarrollados, convirtiéndose entonces en un auténtico problema, no solo sanitario, sino también sociocultural.

A medida que iba mejorando el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de este proceso neurodegenerativo, se fueron desarrollado paralelamente tratamientos farmacológicos como los basados en la L-dopa. La introducción de los sustitutos de la dopamina frenó durante unos años el desarrollo del tratamiento quirúrgico de la EP, basado fundamentalmente en técnicas ablativas¹⁶⁹. No obstante, pronto aparecieron los primeros problemas relacionados con los tratamientos médicos. El seguimiento a medio plazo permitió analizar los primeros resultados, y aunque inicialmente los pacientes responden de forma excelente al tratamiento de sustitución dopaminérgica, hasta un 50% de estos presentan un empeoramiento de los síntomas motores, desarrollando discinesias tardías relacionadas con la L-dopa

algunos años después de iniciada la terapia farmacológica²⁰⁴. Así pues, y de forma gradual, el tratamiento farmacológico con L-dopa fue perdiendo el auge inicial para acabar adquiriendo el lugar que le correspondía en el marco terapéutico de la EP.

Tras las primeras experiencias ablativas (fundamentalmente palidotomías y talamotomías), la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda irrumpió con fuerza en el tratamiento de la EP. El análisis de los circuitos existentes en los ganglios de la base, hizo pensar que tanto el Núcleo Subtalámico (NST) como la región interna del Globo Pálido podían funcionar de forma exacerbada en estos enfermos. Así pues, y al menos de forma teórica, estas dos estructuras anatómicas se postularon a principios de los años 90 como potenciales dianas estereotácticas para la Estimulación Cerebral Profunda²⁰⁴. Los primeros resultados clínicos aparecieron en 1994 de la mano de los trabajos de Benabid et al.¹⁹, y Siegfried y Lippitz¹⁷³. Ambos grupos publicaron prometedores resultados iniciales en cuanto al control de los síntomas motores.

Tras más de quince años de experiencia, y aunque la eficacia clínica de la estimulación del Subtálamo y el Globo Pálido Interno parece similar, ha sido el primero el que más adeptos ha ganado como principal diana terapéutica. No obstante esta elección no ha sido aleatoria, sino que se fundamenta en el hecho de que el NST requiere menor intensidad de estimulación, y además parece que su efecto sobre los síntomas motores durante los períodos *off* de la L-dopa es más favorable que en el caso del Globo Pálido Interno²⁰⁴. En los primeros pacientes en los que se llevó a cabo la estimulación del NST, el temblor, la rigidez y la bradicinesia mejoraron sustancialmente permitiendo reducir la dosis de L-dopa en hasta un 60%, hecho que repercutió en la disminución de las fluctuaciones motoras y discinesias provocadas por la acción de este fármaco¹⁶.

Desde estas primeras experiencias, la Cirugía de Estimulación Cerebral Profunda sobre el NST se ha convertido en el tratamiento estándar para el control de la sintomatología motora en pacientes con EP avanzada. En este sentido, se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios clínicos con el objetivo tanto de desarrollar el método más preciso para localizar el NST en la unión diencéfalo – mesencefálica^{4,9,15,28,34,52,80,83,149,165,170,183,196,204,216}, como de

encontrar el lugar óptimo en esta compleja región anatómica en el que la estimulación maximice la mejoría de los síntomas motores, minimizando la aparición de efectos secundarios indeseables^{20,31,78,83,148,150,158}. No obstante, no hay que olvidar que esta terapia se desarrolló inicialmente de forma empírica, y aún hoy en día, son muchos los interrogantes que la rodean.

En este trabajo de investigación se realizará un profundo estudio del NST y el ambiente anatómico que lo rodea, desde distintos aspectos funcionales, anatómicos, de imagen, y de respuesta eléctrica, con el objetivo de alcanzar un completo análisis tridimensional de la unión diencefalo – mesencefálica, y de las estrechas relaciones de las estructuras anatómicas implicadas, así como tratar de esclarecer las áreas responsables del beneficio clínico y la aparición de efectos secundarios de esta terapia, todo ello con la intención final de mejorar los procedimientos de elección de la diana terapéutica, punto en el cual la estimulación a determinada intensidad producirá una mejoría clínica de la sintomatología motora de la EP, sin producir efectos secundarios indeseables.

I. REVISION DE LA LITERATURA

LA Estudio de la anatomía cerebral: visión del Neurocirujano

<<La anatomía es la antorcha del médico y debe alumbrar sus primeros pasos. Antes de querer reencauzar por el buen camino la naturaleza extraviada, es preciso conocer el curso que ella sigue cuando se entrega armoniosamente a sus movimientos; es necesario saber qué órganos emplea para su ejecución, qué correspondencias establece entre ellos, qué cambios se producen por acción de las pasiones y de los progresos de la vida. La mano que recorre las superficies debe saber distinguir sin vacilaciones las partes que se ocultan bajo el espesor, y, empuñando el frío y doloroso acero, trazar con precisión la vía a seguir para ser útil y benefactora. El estudio es largo, fastidiosos sus elementos y asustan a veces los objetos de sus trabajos; pero cada paso que se da desarrolla un nuevo interés, ensancha el círculo de las ideas, aumenta el placer de sentirse vivo, pues sin duda nadie contempló jamás sin emoción el órgano que palpita en su seno o el que es cuna de su pensamiento>>.

Marc-Antoine Petit. Charla de Apertura de los Cursos de Anatomía y Cirugía. Hotel Dieu de Lyon, 5 de Diciembre del 1795.

Esta breve y a la vez romántica disertación se puede aplicar en su mayor expresión a la importancia del conocimiento de la Neuroanatomía por parte del Neurocirujano. El cerebro es una estructura extremadamente delicada y perfectamente organizada que debe ser tratada como tal durante los procedimientos quirúrgicos. Es por ello fundamental un perfecto conocimiento de la acuñada como Neuroanatomía Microquirúrgica, con el objetivo de llevar a cabo la cirugía con la mayor precisión y delicadeza posibles, así como de navegar de forma segura por los surcos, giros y cisternas que ocupan la superficie cerebral en el interior del espacio intracraneal. Como el Profesor Albert Rhoton advierte en su obra maestra 'The Cerebrum', el conocimiento de la localización

exacta de las regiones corticales y subcorticales más valiosas y vulnerables, así como su relación con diferentes puntos de referencia en el cráneo y el cerebro, es fundamental para trabajar desde el cráneo y la superficie hacia las profundidades del encéfalo. Para ello se hace completamente necesario que el Neurocirujano posea suficientes conocimientos neuroanatómicos que le permitan imaginar, como si poseyera una “visión de rayos X”, estructuras profundas en relación con las superficies expuestas, valorando y respetando todos los tejidos que se encuentre a lo largo del corredor anatómico necesario para alcanzar su objetivo¹⁵⁶.

En el párrafo anterior queda resumida al menos de forma teórica la filosofía del conocimiento microanatómico que el neurocirujano debe poseer para la realización precisa de todo procedimiento neuroquirúrgico. No obstante, y hasta llegar hasta este concepto microanatómico, el estudio de la anatomía cerebral ha pasado por distintas fases.

Las primeras referencias acerca de la anatomía cerebral quedaron reflejadas en el famoso Papiro de Edwin, en el que se describen las características de las circunvoluciones cerebrales, así como la presencia de líquido cefalorraquídeo. No obstante, las primeras disecciones del cerebro humano no se llevaron a cabo hasta el siglo VI antes de Cristo, por parte de Anaxágoras de Klazomenai, quien consideraba el cerebro como el órgano de la mente, el origen de los nervios, y el lugar donde residía el alma¹⁶⁸. Los esfuerzos realizados durante el periodo griego en este sentido fueron realmente valiosos, sentando las bases iniciales para el estudio de la anatomía cerebral mediante disecciones cadavéricas. Una importante figura de la cultura Griega en el estudio de la anatomía cerebral fue Galeno, quien a pesar de realizar sus estudios con diferentes especies animales por la prohibición de las disecciones humanas, ofreció una gran aportación describiendo estructuras tan importantes como la dura y piamadre, el cuerpo calloso, los cuatro ventrículos cerebrales, el fórnix, los tubérculos cuadrigéminos, el foramen intraventricular (posteriormente conocido como foramen de Monro), el acueducto cerebral, y las glándulas pineal y pituitaria, así como el infundíbulo hipofisario¹⁶⁸.

No obstante, y tras la época dorada de la cultura Griega, más de un milenio después de los descubrimientos de Galeno, pocas fueron las aportaciones en el conocimiento neuroanatómico. Fue a mediados del s. XVI con la publicación del libro 'De Humani Corporis Fabrica' de Andreas Vesalius, cuando comienza una nueva era en cuanto al estudio neuroanatómico. En esta obra de arte, Vesalius distingue por primera vez la sustancia gris de la sustancia blanca. Además realiza la primera descripción del cuerpo calloso en un cerebro humano, presentándolo como una estructura esbelta y consistente que une ambas mitades del encéfalo. Además describió detalladamente otras estructuras como la cápsula interna, núcleo caudado, putamen y globo pálido, además del mesencéfalo, pulvinar del tálamo, así como los pedúnculos cerebelosos superior y medio^{168,202}. **Figura 1.**

Un siglo después de las aportaciones de Vesalius, Thomas Willis publica su libro 'Cerebri Anatome' (1664), con el que da un paso más en cuanto al conocimiento y precisión de los estudios neuroanatómicos. Willis introduce el término 'medulla oblongata', haciendo referencia con el mismo a toda la sustancia blanca, los ventrículos, el tálamo, y los ganglios de la base, así como al tronco del encéfalo. En este libro, Thomas Willis proporciona no solo nuevos conceptos de la anatomía cerebral, sino que además los complementa con magníficas ilustraciones de sus descripciones^{168,211}. **Figura 2.** Nicolaus Steno publicó en 1665 un revolucionario método para el estudio de la sustancia blanca cerebral, introduciendo ciertos cambios en la técnica de Marcello Malpighi, que consistía en hervir la sustancia cerebral para así poder disecar las diferentes fibras que componen la sustancia blanca, siguiendo su recorrido con el objeto de identificar las regiones que unen en el espesor del Sistema Nervioso Central. Este método fue utilizado por Thomas Willis, pero fue Raymond Vieussens quien mejores resultados obtuvo tras su empleo^{168,197}.

En 1684, Raymond Vieussens publica su tratado 'Neurographia Universalis', en el que realiza un completo estudio del cerebro, la médula espinal y los nervios de los que se compone el cuerpo humano. En este trabajo, su autor describe de forma precisa estructuras como el 'centrum semiovale', la cápsula interna, los pedúnculos cerebrales, así como su continuación en los fascículos

piramidales, destacando las ventajas de esta disección tras introducir las piezas en aceite hirviendo^{197,203}. **Figura 3.** Cien años después de los primeros trabajos de Vieussens en la disección de la sustancia blanca, Félix Vicq d'Azyr escribió los resultados de sus disecciones tras endurecer el cerebro sumergiéndolo en alcohol, publicando su ópera prima 'Traité d'Anatomie et de Physiologie'. En este trabajo, Vicq d'Azyr realizó grandes aportaciones, describiendo e ilustrando por primera vez estructuras tan delicadas y profundas como el fascículo mamilotalámico (que lleva su nombre), así como las comisuras intertalámica, anterior y posterior, y el lóbulo de la ínsula¹⁶⁸. **Figura 4.**

Estos primeros trabajos usando la disección de las fibras de la sustancia blanca supusieron un gran avance en el campo de la anatomía cerebral, sentando las bases para su futuro desarrollo, al permitir el estudio del encéfalo de una forma muy práctica y dinámica pues mostraban las relaciones espaciales entre las distintas estructuras. Las técnicas de preparación para la disección de la sustancia blanca empleadas inicialmente por Willis, Steno y Vieussens, evolucionaron durante los dos siguientes siglos, de forma que a principios del siglo XIX, Johann Christian Reil, un neuroanatomista alemán publicó un atlas con ilustraciones basadas en sus trabajos de disección usando cerebros fijados en alcohol. Su contribución más destacada fue la detallada descripción que hizo de la corona radiata, introduciendo este término basándose en las ideas descritas por Vieussens acerca del centrum semiovale, y sus propias disecciones, en las que apreció la continuidad entre el mismo, la cápsula interna y los pedúnculos cerebrales. Le dio ese nombre debido a la forma en la que esas fibras se dirigen hacia los ganglios de la base desde la superficie cerebral^{168,197}. Durante el siglo XIX fueron numerosos los estudios realizados y nuevas aportaciones aparecen en este campo, de la mano de ilustres neuroanatomistas como Charles Bell (1774-1842), Franz Joseph Gall (1758-1828) y su estudiante J.C. Spurzheim (1776-1832), Herbert Mayo (1796-1852), Luigi Rolando (1773-1831), Friedrich Arnold (1803-1890), Louis Pierre Gratiolet (1815-1865), o Theodor H. Meynert (1833-1892), que mejoró de forma sustancial el procedimiento de la disección de fibras blancas, introduciendo por primera vez los términos modernos de fibras de asociación y de proyección¹⁶⁸. Durante esta etapa, se describieron de forma minuciosa la superficie cerebral, con sus giros y circunvoluciones, así como gran

cantidad de fascículos de sustancia blanca que conectan diferentes áreas, fundamentalmente a nivel del hoy conocido como telencéfalo. No obstante, a pesar de dichas descripciones, estructuras profundas más allá de la sustancia blanca, a nivel del diencefalo y mesencefalo fueron estudiadas en profundidad y detalle a principios del siglo XX gracias a la aparición del microtomo. Esta técnica permitió el estudio del cerebro desde un nuevo punto de vista, de forma detallada mediante cortes axiales, coronales y sagitales del mismo. Combinado con los estudios histológicos, la aparición del microtomo supuso un giro de 180° en el estudio de la anatomía cerebral, describiéndose nuevas estructuras profundas. Paralelamente al desarrollo del microtomo se fue perdiendo el interés en el estudio de la disección de fibra blanca debido a sus dificultades y a lo laborioso de su preparación. De esta forma se abandonó el estudio tridimensional del cerebro, para hacerlo de forma bidimensional, cosa que puede parecer una contradicción.

Pocos fueron los anatomistas que siguieron empleando la disección de fibra blanca a principios del siglo XX. No obstante, en 1935, un anatomista de Basilea (Suiza) llamado Joseph Klingler realizó la mayor aportación conocida para el estudio de la anatomía cerebral mediante la disección de fibra blanca⁹⁸. Su maestro Ludwig y él describieron en detalle una nueva forma de preparar los especímenes cerebrales, que consistía en su fijación en formaldehído durante al menos 2-3 meses, y su posterior congelación a -10°C durante 5-6 días con el objetivo de permitir la separación de fibras con diferentes trayectorias, facilitando posteriormente su disección¹¹¹. Sus trabajos en este sentido quedaron fielmente reflejados en su obra maestra 'Atlas Cerebri Humani' publicado en 1956¹¹⁰, donde describieron en profundidad gran cantidad de fascículos de sustancia blanca, así como los ganglios de la base, y diferentes componentes del sistema límbico. A pesar de los magníficos resultados obtenidos con esta técnica de disección, esta no recibió gran aceptación¹⁹⁷, y durante la segunda mitad del siglo XX, los estudios neuroanatómicos siguieron llevándose a cabo mediante cortes histológicos.

Sería un error negar las valiosas aportaciones que trajo consigo el uso del microtomo en el campo de la anatomía cerebral, no obstante las estructuras que

conforman el cerebro están dispuestas en un espacio tridimensional y mantienen complejas relaciones anatómicas entre si, realmente difíciles de comprender mediante cortes histológicos. Es por ello, que el neurocirujano requiere de su estudio mediante un método que permita visualizar dichas relaciones de una forma mucho más práctica. En este sentido, la conocida como ‘técnica de Klingler’ para la disección de fibra blanca resurgió a finales del siglo XX de la mano de los trabajos de Türe y Yasargil, que “redescubrieron” las ventajas de este método, y su aplicación la práctica en los procedimientos neuroquirúrgicos. Sus trabajos iniciales ^{197,198} supusieron un trampolín para el desarrollo de estos estudios entre la comunidad neuroquirúrgica, pues ofrecen una visión tridimensional de las diferentes estructuras, facilitando su comprensión, hecho fundamental a la hora de planificar todo tipo de abordajes quirúrgicos para diferentes lesiones^{40,51,63,64,115,143,144,156,163,175,213}.

No obstante, y a pesar de la popularización de estos trabajos entre las nuevas generaciones de neurocirujanos, el estudio de las estructuras implicadas en el campo de la Neurocirugía Funcional y Estereotáctica, no ha cambiado sustancialmente en los últimos cincuenta años. De esta forma, tanto el estudio como la planificación de los procedimientos de estimulación cerebral de estructuras profundas (las llamadas dianas terapéuticas en Estimulación Cerebral Profunda), siguen basados en los atlas y coordenadas clásicos^{167,190} basados en cortes histológicos, hecho que supone una visión biplanar de una estructura tridimensional como es el cerebro. Estos atlas supusieron el punto de partida del concepto de neuroanatomía estereotáctica moderna, y todavía hoy en día son la herramienta principal para la planificación de diferentes procedimientos en Neurocirugía Funcional y Estereotáctica. El paradigma de estos atlas es el análisis anatómico de estructuras cerebrales profundas, como son el diencéfalo y el mesencéfalo, que clásicamente se han estudiado mediante cortes histológicos. Generalmente, los Neurocirujanos encuentran dificultades importantes en el estudio y comprensión de estas regiones, debido al gran número de centros nerviosos y núcleos, así como la gran cantidad de fascículos de sustancia blanca que se encuentran en estas regiones, con sus respectivas relaciones y conexiones, hecho que dificulta enormemente la elaboración de una clara visión tridimensional de estas áreas, y por tanto complica la comprensión

del porqué de la respuesta clínica tan variable tras la Estimulación Cerebral Profunda, cuando el electrodo cambia de posición de forma milimétrica.

I.B Cirugía de los Trastornos del Movimiento: un campo en continua evolución

La cirugía se ha convertido en un pilar básico en el tratamiento de la EP y otros trastornos del movimiento. Su desarrollo y evolución histórica es un ejemplo fascinante de los resultados proporcionados por la interrelación entre investigación científica básica y clínica.

I.B.1 El nacimiento de la Neurocirugía Funcional: los Procedimientos Lesivos

Los primeros pasos en el desarrollo de la cirugía de los trastornos del movimiento se dieron a finales del siglo XIX y principios del XX antes de que se descubrieran los circuitos de los ganglios basales. Estos primeros avances consistieron fundamentalmente en diferentes procedimientos quirúrgicos sobre los sistemas nerviosos central y periférico, así como sobre otros órganos. En este sentido se le atribuye clásicamente a Sir Victor Horsley la primera ablación cortical a nivel de la circunvolución central anterior para el tratamiento de una discinesia en el año 1890⁹³.

Tras tres décadas de procedimientos ablativos, en los que no se produjeron demasiados avances en cuanto al estudio de la fisiopatología de los trastornos del movimiento, fue a mediados de los años veinte cuando se comienza a sospechar que el sistema responsable de estas alteraciones en los movimientos ordenados, parece ser un circuito al margen del sistema piramidal (el circuito extrapiramidal)⁶⁶. El concepto de circuito motor extrapiramidal aparece en el año 1927 acuñado por Spatz, incluyendo en el mismo, al estriado, pálido, la Substantia Nigra, y los Núcleos Subtalámico, Rojo y Dentado¹⁷⁷. Además propone, en su famoso tratado, que los trastornos del movimiento se deben a un mal funcionamiento a nivel de este circuito, y por tanto esta región debe ser considerada como una valiosa diana terapéutica⁵⁴. No obstante, y a pesar de los esfuerzos iniciales puestos en el estudio de este sistema extrapiramidal, destacadas figuras como Walter Dandy⁵³ mostraron su disconformidad con los procedimientos lesivos a este nivel, debido a las fatales consecuencias que

podrían acarrear, pues estos autores pensaban que distintos centros vegetativos y de la consciencia se encontraban a nivel de los ganglios basales⁷⁰. De esta forma continuó el desarrollo de los procedimientos lesivos iniciales, incluyendo lesiones en órganos sensitivos mediante rizotomías, cordotomías, e incluso gangliectomías. Además del sistema sensitivo, también se llevaron a cabo lesiones sobre el sistema motor, como resecciones del córtex motor y premotor, y desconexión de los haces piramidales a distintos niveles (capsulotomías subcorticales, pedunculotomías mesencefálicas, e incluso cordotomías cervicales). El principal problema de estos procedimientos era que provocaban al menos una marcada hemiparesia, además de otros efectos secundarios^{69,101}.

En los años previos al desarrollo y aplicación de los procedimientos estereotácticos en el campo de la neurocirugía funcional, fue Meyers en 1939 el primero en publicar sus resultados clínicos en pacientes con trastornos del movimiento tras lesiones a nivel de los circuitos de los ganglios de la base mediante cirugía abierta. Su primera experiencia reportada fue una abordaje transcortical transventricular, en el que llevó a cabo una resección de la porción anterior del núcleo caudado, incluyendo la cabeza del mismo. Meyers continuó con sus investigaciones, y llevó a cabo lesiones mediante cirugía abierta a diferentes niveles, incluyendo estructuras como la cápsula interna, y estructuras del sistema extrapiramidal, como el putamen, pálido, ansa lenticularis, y caudado, además de distintas conexiones pálido – talámicas¹²³. Aunque los resultados clínicos fueron buenos en cuanto a la mejoría de la rigidez y el temblor, y estas intervenciones no producían nuevos déficits, la tasa de mortalidad aún resultaba demasiado alta. Los abordajes a esta región tan profunda eran realmente invasivos con las técnicas quirúrgicas de las que se disponía en esa época, y el conocimiento anatómico y quirúrgico de esta región era bastante pobre. No obstante, estas primeras experiencias supusieron el primer paso para el posterior desarrollo de la Neurocirugía Funcional Estereotáctica⁷⁰.

Durante las siguientes dos décadas, la cirugía abierta sobre estructuras subcorticales a nivel de los ganglios de la base continúa de la mano de cirujanos como Fenelon, Guiot, Brion, Pecker, e incluso Walker, que en 1949 realizó una

sección a nivel de las fibras extrapiramidales del pedúnculo cerebral en un caso de hemibalismo²⁰⁶. El trabajo con estos procedimientos lesivos mediante cirugía abierta supuso un gran descubrimiento de forma accidental, cuando Cooper, durante la realización de una pedunculotomía en un paciente con rigidez y temblor, se vio obligado a ligar la arteria coroidea anterior tras una lesión accidental de la misma, tras lo cual decidió finalizar el procedimiento. El paciente mejoró sustancialmente de su sintomatología motora sin aparición de nuevos problemas como hemiparesia o espasticidad. La coagulación de la arteria coroidea anterior propuesta por Cooper, producía generalmente un infarto a nivel del globo pálido y sus conexiones, así como de ciertas estructuras talámicas. Tras este hallazgo incidental, esta técnica se desarrolló durante un tiempo. No obstante, y debido a los resultados clínicos dispares obtenidos, esta técnica se fue abandonando progresivamente, pues se comprobó que el territorio vascular de la arteria coroidea podía resultar altamente variable^{44,46,47,54}.

I.B.2 La Era Estereotáctica

La incorporación de la metodología estereotáctica a los procedimientos neuroquirúrgicos supuso una auténtica revolución en el campo de la cirugía de los trastornos del movimiento. Aunque a finales del siglo XIX surgieron las primeras ideas y desarrollos tecnológicos con la intención de localizar determinadas estructuras en el interior del cerebro^{65,96,188}, no fue hasta el año 1908 cuando aparece el primer marco de estereotaxia. Este fue construido por el matemático y neurofisiólogo Robert Clarke, quien colaboraba con Sir Victor Horsley en sus trabajos. El marco de Horsley – Clarke se usó principalmente para estudiar determinadas regiones a nivel del cerebelo en animales durante sus primeros pasos, y dio lugar a grandes descubrimientos⁹⁴. Este aparato permitía dirigir un electrodo a través de un sistema tridimensional basado en los ejes cartesianos clásicos, de forma que se podía conocer la localización exacta en todo momento de la punta del mismo en el espesor de las estructuras profundas del cerebro. Así pues, estos autores fueron los primeros en acuñar el término ‘estereotaxia’⁵⁴, y aunque su marco no se empleó en humanos, su aportación fue realmente valiosa, pues más de un siglo después, se sigue empleando la misma filosofía en las intervenciones estereotácticas modernas.

No obstante, no fue hasta casi cuatro décadas más tarde cuando esta tecnología se empezó a aplicar en humanos, de la mano de Spiegel y Wycis, quienes modificaron el marco de Horsley – Clarke para su uso en humanos, creando el estereoencefalotomo^{70,181}. Las principales diferencias con los primeros marcos desarrollados por Horsley y Clarke, residían en el hecho de que este nuevo aparato, usaba estructuras anatómicas intracerebrales para referenciar el sistema cartesiano de coordenadas, en lugar de referencias a nivel del cráneo, aportando una mayor precisión al sistema¹⁵³. Esto fue posible gracias a la expansión del uso de la ventriculografía como estudio radiográfico básico en estos procedimientos⁸⁸. Las primeras intervenciones realizadas por Spiegel y Wycis mediante el uso de esta tecnología fueron fundamentalmente tálamo y palidotomías en enfermos afectados de síndromes coreicos, con la intención de mejorar su sintomatología emocional¹⁰¹. **Figura 5A.** Las primeras lesiones se realizaron siguiendo el método electrolítico propuesto inicialmente en animales por Horsley y Clarke⁹⁴, y progresivamente fueron apareciendo distintas técnicas lesivas, como leucotomías, inyección de alcohol y aceite de procaína, isquemia mediante balones, lesiones por frío (el criotomo de Cooper), e incluso electrocoagulación^{45,48-50,132,138}.

Durante la siguiente década fueron numerosos los aparatos de estereotaxia que se desarrollaron. Destacan especialmente de esta época los instrumentos diseñados por autores como Talairach y Leksell, ambos inspirados en el estereoencefalotomo de Spiegel^{54,70}. Leksell fue el primero en diseñar un marco de estereotaxia acoplado a un arco que permitía introducir las coordenadas escogidas y dirigir así el instrumento lesivo hacia la diana escogida **Figura 5B.** Este aparato requería de la realización de una neumoencefalografía para visualizar el tercer ventrículo, y así escoger los puntos de referencia anatómicos más cercanos a las dianas terapéuticas, con la intención de aumentar su precisión¹⁰⁵. Los siguientes diez años a la aparición del marco de Leksell fueron realmente fructíferos en cuanto al desarrollo de aparatos de estereotaxia, y puesto que durante este periodo, no se produjo ningún desarrollo comercial de los mismos, eran los propios cirujanos los que fabricaban sus propios instrumentos. Así pues, se calcula que hacia el año 1960, existían más de 40 aparatos de estereotaxia diferentes⁷⁰. El Profesor Juan Luis Barcia Salorio del

Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valencia fue uno de los pioneros en nuestro país en el campo de la Neurocirugía Funcional y Estereotáctica, desarrollando un nuevo sistema de estereotaxia que aplicó en el tratamiento de la EP. El desarrollo de este sistema llegó a tal perfeccionamiento que acabó siendo patentado en el año 1989. **Figura 6.** Como es evidente, estos aparatos requerían de su uso conjunto con los conocidos atlas de estereotaxia, cuyo desarrollo también se produjo durante esta época, y aunque todos ellos basados en la idea original del atlas de Spiegel – Wycis, cada cirujano desarrollaba su propio atlas en función del funcionamiento de los aparatos de estereotaxia empleados. El más relevante fue el atlas de Talairach. Hassler y Riechert propusieron una auténtica revolución en la planificación de la cirugía estereotáctica al usar la línea intercomisural como referencia anatómica principal, y a partir de este momento los atlas comenzaron a desarrollarse en función de la misma. Uno de los atlas más empleados todavía en la actualidad, es el de Schaltenbrand, desarrollado inicialmente en 1959 por Schaltenbrand y Bailey, y posteriormente modificado en 1977 con la colaboración de Wahren¹⁶⁷. La evolución de los sistemas de estereotaxia no aportó mayores novedades en la segunda mitad del siglo XX debido a la gran precisión alcanzada con el marco de Leksell y los nuevos atlas de estereotaxia. No obstante si se produjeron importantes mejoras en el diseño de estos aparatos, incrementando la comodidad para el paciente, así como la seguridad y las técnicas de asepsia.

Así pues, la evolución del primer marco de Leksell ha sido y sigue siendo en la actualidad en muchos centros el instrumento de estereotaxia con el que se lleva a cabo de una forma más precisa la localización de estructuras profundas en el cerebro. La aparición de modernas técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética han incrementado la precisión en la realización de estos procedimientos, permitiendo la visualización directa de estructuras profundas bien definidas, incrementando así la precisión a la hora de realizar los cálculos necesarios para la planificación de las coordenadas de las diferentes dianas.

La aparición de sistemas basados en cirugía guiada por la imagen en los últimos quince años, han supuesto un gran avance en prácticamente todos los

campos de la Neurocirugía, incluyendo los procedimientos Funcionales^{73,89,91,161,178}. Estos sistemas requieren del apoyo de los llamados Neuronavegadores, que permiten la integración de todos los datos de imagen de cada paciente, realizando una reconstrucción tridimensional individualizada del encéfalo mediante los mismos. Bien sea mediante fiducias externas reconocibles por el sistema, o mediante la creación de una máscara de puntos en el rostro y pericráneo del enfermo, dichos sistemas permiten la localización ‘a tiempo real’ de diferentes estructuras durante el procedimiento quirúrgico. Las ventajas teóricas de esta tecnología conocida como ‘frameless’, sobre los marcos clásicos en el campo de la Neurocirugía Funcional Estereotáctica son evidentes: mayor comodidad del enfermo durante el perioperatorio, mayor accesibilidad al enfermo para la realización de las necesarios pruebas neurológicas intraoperatorias, permiten espaciar en el tiempo las técnicas de imagen y el procedimiento quirúrgico, capacidad de visualizar ‘a tiempo real’ la posición de los instrumentos quirúrgicos, y un potencial incremento de la precisión, que aún queda por demostrar⁹¹.

I.B.3 Evolución de los Procedimientos Lesivos y las Dianas Terapéuticas

Tras los primeros procedimientos quirúrgicos lesivos como tratamiento de determinados trastornos del movimiento, llevados a cabo durante la primera mitad del siglo pasado por autores como Horsley, Bucy, Walker o Browder^{29,30,93,206}, la mejora en los sistemas de estereotaxia facilitó el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y nuevos procedimientos lesivos, como la electrocoagulación o la radiofrecuencia⁷¹. Las primeras dos décadas tras la aparición de los procedimientos estereotácticos fueron realmente fructíferas debido a que la cirugía se convirtió en el único tratamiento posible para la mayoría de los trastornos del movimiento hasta la aparición de diferentes terapias médicas a finales de los años 70. Así pues, y gracias a esa época de experimentación empírica en humanos, la mayor parte de las dianas terapéuticas profundas habían quedado establecidas⁷⁰.

La EP se convirtió en esta época en el centro de todas las miras en cuanto al desarrollo de nuevos procedimientos quirúrgicos debido a su creciente incidencia y a la carencia de otros tratamientos. El estudio y la evolución de la

cirugía y las distintas dianas terapéuticas a lo largo del tiempo, proporciona una excitante visión del desarrollo de la Neurocirugía Funcional y Estereotáctica. A pesar de las primeras palidotomías llevadas a cabo para el tratamiento de la corea de Huntington, Spiegel y Wycis eran inicialmente reacios a lesionar el Globo Pálido por miedo a empeorar la acinesia de los enfermos de Parkinson. No obstante cambiaron de parecer tras los resultados propuestos por Hassler hacia el año 1951. Así en 1954 estos autores publicaron magníficos resultados clínicos tras la realización de una palidoansotomía, procedimiento que consistió en la lesión del ansa lenticularis a su salida del Globo Pálido¹⁷⁹. En 1952, el descubrimiento accidental de Cooper tras ligar la arteria coroidea anterior, reforzó la visión del Pálido como una importante diana estereotáctica⁴⁷. Tras abandonar la ligadura de dicha arteria como procedimiento de elección debido a la alta variabilidad de regiones irrigadas por la misma, los esfuerzos de Cooper se centraron en el desarrollo de la conocida como quimiopalidotomía, consistente en la inyección de alcohol en el complejo palidal^{45,50}. No obstante, y a pesar del desarrollo de los marcos estereotáticos en esta época, Cooper empleaba únicamente referencias anatómicas y craneométricas para la introducción de la aguja en el Globo Pálido. Tras el estudio necrópsico en uno de sus pacientes, Cooper se dio cuenta que el lugar en el que estaba produciendo la lesión no era el Pálido, sino el núcleo ventrolateral del tálamo, sobre el cual autores como Hassler y Riechert ya habían actuado con resultados favorables. Estos autores propusieron además diferentes dianas talámicas dependiendo de cual fuera la principal manifestación motora, el temblor o la rigidez^{86,87}. A pesar de estas evoluciones en las dianas terapéuticas, Spiegel y Wycis mantuvieron el pálido como el centro de sus investigaciones, proponiendo posteriormente que el resultado clínico sobre la rigidez era más efectivo cuando la lesión sobre el pálido se colocaba en un plano posterior respecto al punto lesionado para el temblor¹⁸⁰. Aunque no fueron publicados hasta hace relativamente poco¹⁰², Leksell también empezó a usar una diana situada en un punto más ventral y posterior, acercándose así al tálamo. A finales de los años 50, prácticamente todas las dianas terapéuticas empleadas en el tratamiento quirúrgico de la EP, habían migrado hacia el tálamo. Riechert propone en el año 1962, el núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM) como el punto estereotático ideal para la

mejoría de los síntomas motores del Parkinson, especialmente el temblor⁸⁶. A pesar de la popularización de distintos núcleos talámicos, la insistencia de Spiegel en buscar otras dianas dio sus frutos. Así pues, en 1964 publica sus resultados tras estimular una región situada medialmente al pálido, a nivel de los campos de Forel. Esta estructura situada en el área subtalámica del diencefalo, contiene las fibras palidofugales, y por tanto gran parte de las fibras aferentes del circuito extrapiramidal¹⁸². Aunque aún no se sospechaba, esta nueva diana se convertiría en el punto más cercano a la diana terapéutica preferida en la actualidad, el NST. En el año 1968 la L-dopa emerge como la primera terapia médica realmente eficaz en el arsenal terapéutico de la EP. Este hecho produjo una disminución significativa de las intervenciones quirúrgicas, y por consiguiente del interés en el desarrollo de nuevas dianas.

A mediados de los '80, el desarrollo de la tomografía computarizada y la aparición de los primeros problemas con el tratamiento de la L-dopa, provocaron un renovado interés en las 'olvidadas' técnicas quirúrgicas estereotácticas. Un avance supuso el implante de células adrenales en la cabeza del núcleo caudado, inicialmente mediante cirugía abierta (transcallosa), y posteriormente mediante técnicas estereotácticas, con resultados realmente esperanzadores^{10,114}. Otras investigaciones coetáneas en este sentido se centraron en el implante de células productoras de dopamina en el estriado. Ambos procedimientos resultaron prometedores, pues se basan por primera vez en la recuperación de los mecanismos fisiológicos perdidos en estos enfermos, y no simplemente en un alivio de la sintomatología motora. No obstante estas técnicas, requieren aún de importantes estudios, y por tanto han quedado relegadas a su uso en ciertos centros específicos dedicados a la investigación avanzada. Al mismo tiempo, la cirugía estereotáctica continúa evolucionando, inicialmente con el resurgimiento de las palidotomías (nunca abandonadas por Spiegel). A finales de los años 80 y principios de los 90, se suceden un gran número de trabajos acerca de los beneficios del pálido como diana terapéutica^{11,13,103,109,139}. Las técnicas de estimulación de estas dianas demostraron ser más seguras y efectivas en ciertos casos, y en 1994, Siegfried publica su experiencia mediante estimulación del pálido en el mismo punto en el que se producía la palidotomía electiva, mostrando un beneficio clínico al menos equivalente, disminuyendo

sustancialmente el riesgo de dañar estructuras importantes como la cápsula interna o el tracto óptico^{173,174}. La evolución más reciente en cuanto a dianas terapéuticas en la EP se refiere data de ese mismo año, en el que Benabid publica sus excelentes resultados en el control de la sintomatología motora tras estimulación bilateral del NST¹⁹. Este tratamiento no sólo alivia dichos síntomas motores en gran medida, sino que además permite una importante reducción en las dosis del tratamiento médico. Hoy en día el NST se considera la estructura con mayor potencial resolutivo para los síntomas motores de los enfermos de Parkinson, no obstante la colocación precisa de los electrodos en su espesor, y la programación de las distintas características de los mismos, se presentan como los futuros problemas a resolver.

1.C El NST como diana terapéutica en la EP

La irrupción de las técnicas de estimulación frente a los clásicos procedimientos lesivos incrementó de forma exponencial el interés en el estudio de nuevas dianas terapéuticas especialmente para el tratamiento de la EP. Como se ha revisado en el anterior apartado, han sido numerosas las estructuras propuestas como dianas en los últimos 25 años. No obstante los procedimientos más aceptados han sido la estimulación cerebral profunda sobre el sistema palidal y el NST. La estimulación del Globo Pálido produce diferentes efectos sobre la sintomatología motora en función del punto exacto del espesor del mismo en el que se produzca. Así pues además de una significativa mejoría clínica, podemos encontrarnos con aparición de nuevos síntomas motores como las discinesias que se producen tras la estimulación de la región más dorsal del mismo¹⁰⁰. De acuerdo con los actuales conocimientos acerca de la función del circuito de los ganglios basales mediante estudios en primates⁵⁸, el NST juega un papel fundamental en la regulación del flujo de salida al actuar como inhibidor de la pars reticulata de la Substantia Nigra y del Globo Pálido Interno. De esta forma, el NST actúa inhibiendo indirectamente las proyecciones talamocorticales, y por tanto disminuiría así la regulación del flujo de salida motor²¹⁰. Varios modelos de Parkinsonismo en primates apuntan hacia una hiperactividad a nivel del NST como pilar principal en la fisiopatología de la EP²⁴.

Así pues las siguientes investigaciones en animales demostraron que la inactivación del NST mediante lesiones selectivas, fármacos, y estimulación producían una evidente mejoría de la sintomatología parkinsoniana^{21,24,25,208,209}. Los primeros resultados clínicos de la estimulación bilateral del NST en enfermos de Parkinson fueron realmente esperanzadores^{16,19}. De esta forma, desde sus comienzos a principios de los años 90, el NST se ha convertido en la principal diana terapéutica para la Estimulación Cerebral Profunda en la EP.

I.C.1 Descripción Anatómica del NST

La primera descripción anatómica evidente del NST data del año 1865, y se le atribuye a Jules Bernard Luys. Este neurólogo francés realizó grandes aportaciones en el campo de la neuroanatomía, ilustrando sus famosos atlas y tratados con magníficas descripciones tridimensionales de las estructuras profundas del cerebro. En 1865 Luys publica su famosa obra 'Recherches sur le système cérébro – spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies', en la cual describe con detalle el NST y algunas de sus conexiones. Le dio el nombre de 'bandelette accessoire des olives supérieures', considerando a esta estructura como el centro de la dispersión de la información desde el cerebelo hacia el cuerpo estriado. Luys también ilustró las conexiones del NST hacia el Globo Pálido y desde el córtex cerebral, siendo estas dos últimas consideradas hoy en día como las estructuras anatómicas implicadas en la fisiopatología de la EP¹¹². Años después, Auguste Forel dio el nombre de 'corpus Luysii' al NST en reconocimiento al descubrimiento de Luys. **Figura 7.** El término NST se le atribuye a Henle en 1879. Otra serie de nombres se le dieron a lo largo del tiempo, como el núcleo de Forel (Edinger), disco lentiforme (Meynert), y núcleo amigdaliforme (Stilling) o núcleo hipotalámico (Villiger). No obstante, los términos más empleados entre 1865 y 1940 fueron Corpus Luysii y/o NST. En 1872, Auguste Forel realizó un amplio estudio del núcleo y los sistemas de fibras que lo rodeaban. Dejerine lo describe en 1901 como una estructura triangular que mide de 6-7,5 x 10 mm a 13 x 3,4 mm en hombres¹¹⁷. El descubrimiento del microtomo y las innovaciones en el campo de la histología aportaron nuevas descripciones acerca de su composición y su forma en cortes histológicos, técnica

que no obstante no permite reconocer su verdadera estructura tridimensional y relaciones con claridad.

En la actualidad el conocimiento de la estructura y relaciones anatómicas del NST han mejorado espectacularmente gracias fundamentalmente al desarrollo de las modernas técnicas de imagen que, a pesar de ser adquiridas en planos bidimensionales, permiten la elaboración de reconstrucciones tridimensionales del núcleo con mayor o menor precisión. La imagen actual del NST es una estructura biconvexa, clásicamente descrita con forma de almendra. En relación a los tres ejes del espacio anatómico (rostrocaudal, mediolateral y dorsoventral), sus medidas aproximadas son de 10, 10.5 y 7 mm respectivamente. Para complicar aún más la elaboración de una visión tridimensional de su estructura, el NST está orientado de forma oblicua respecto a todos los planos del espacio. Esta inclinación se ha calculado, siendo 20º oblicua respecto al plano axial, 35º respecto al plano sagital, y 55º respecto al plano coronal¹⁵. De esta forma, tras corregir su plano intrínseco, sus dimensiones cambian, siendo de 13.2, 6 y 3 mm en los planos rostrocaudal, mediolateral y dorsoventral respectivamente. Este hecho es un claro ejemplo de la dificultad que entraña la localización exacta de esta pequeña estructura, y como cambia la visión tridimensional del mismo, cuando reorientamos los planos del espacio en función de su propio eje. **Figura 8.** Esta compleja disposición anatómica del NST es consecuencia de su complejo origen embriológico, pues su región más medial deriva de la cara lateral del hipotálamo, mientras que la región lateral se encuentra ligada al desarrollo del pálido¹⁵⁷.

I.C.2 Conexiones del NST y Estructuras Vecinas

Esta relativamente pequeña estructura anatómica que representa el NST (200-300mm³), se encuentra suspendida en una red de núcleos profundos y fascículos de sustancia blanca en la unión diencefalo – mesencefálica en un área aproximada de 1.2-1.6 cm³. Estas características anatómicas son probablemente las responsables de la variable respuesta que frecuentemente aparece tras la estimulación en diferentes casos, así como la aparición de efectos secundarios indeseables durante los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda. Así pues su pequeño tamaño, la gran cantidad de estructuras con diferentes

funciones que la rodean, así como la popularización del mismo como diana terapéutica en la EP, han hecho necesario un profundo estudio de las estructuras que se encuentran en la unión diencéfalo – mesencefálica en relación con el NST.

El NST se encuentra perfectamente delimitado entre la Zona Incerta a nivel dorsal, cubriendo el núcleo con su cabeza y cola, las fibras mielinizadas de la cápsula interna y las proyecciones frontopontinas (entre las que se encuentran entre otras, las conexiones del Campo Ocular Frontal) cubriendo sus caras lateral y anterior respectivamente, así como la Substantia Nigra a nivel ventral. El lemnisco medial se encuentra en una posición posterolateral respecto al NST, describiendo una curvatura ligeramente anterior en la parte más ventral de la Substantia Nigra. Además, el NST reposa en un pequeño surco sobre el pedúnculo cerebral, y está cubierta por una delgada capa de fibras, conocida como el campo H2 o campo de Forel. Este fascículo de sustancia blanca forma parte de las conocidas fibras palidofugales, y en ocasiones también se conoce como fascículo lenticular, conectando el pálido y diferentes regiones talámicas, tras cruzar la cápsula interna a la altura de la cara dorsal del NST. El campo H1, también conocido como fascículo talámico, nace como resultado de la unión entre el fascículo lenticular y el ansa lenticularis. Ambos están separados por la Zona Incerta en la cara dorsal del NST. En una posición más medial todavía se encuentran fórnix y tracto mamilotalámico, ambos componentes del sistema límbico, y en un plano más posterior, el Núcleo Rojo (NR) con las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal en su polo ventral^{117,126,148,165,167}. La mayor parte del conocimiento obtenido acerca de esta región anatómica se deriva de estudios basados en cortes histológicos, análisis neurofisiológicos, así como modernas técnicas de imagen.

Estas complejas relaciones anatómicas, hacen que el hecho de localizar determinadas estructuras en su espesor durante los procedimientos quirúrgicos de estimulación cerebral, al menos de forma teórica, alcancen una importancia vital para el neurocirujano. Varios grupos de investigación han desarrollado diferentes métodos para el estudio y comprensión del ambiente microanatómico que rodea al NST, sus conexiones con los ganglios basales y otras estructuras, así como los fascículos de sustancia blanca y diferentes núcleos que se alojan en la

unión diencefalo – mesencefálica^{6,20,34-37,92,97,113,116,129,159}. No obstante, y a pesar del resurgimiento de la técnica de disección de fibra blanca para el estudio de las relaciones tridimensionales de diferentes estructuras cerebrales^{41,56,64,119,144,146,172,197}, ningún estudio ha ofrecido hasta la fecha una clara disección de los diferentes componentes de la unión diencefalo – mesencefálica, cuyo conocimiento sería, como hemos visto, fundamental en la planificación y desarrollo de la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda.

I.C.3 Distintas Regiones y Funciones en el Espesor del NST

El NST es un componente clave en los circuitos de los ganglios de la base. Clásicamente se le ha considerado como un centro de integración a través del cual el estriado controla el flujo de salida de información desde los ganglios basales, regulando así la función motora⁵⁹. No obstante, este parece no ser la única función del NST, pues distintos estudios experimentales apuntan a que esta estructura está incluida entre las conexiones de distintos circuitos que controlan, no sólo funciones motoras, sino también procesos cognitivos y emocionales^{20,59,193,194}. Por tanto, el NST al igual que el resto de los componentes de los circuitos basales parece estar subdividido en diferentes territorios: motor, oculomotor, límbico y de asociación, cada uno con diferentes conexiones y funciones¹⁶². La evidencia anatómica de que en el NST existe una clasificación con un patrón homuncular deriva de los clásicos estudios neuroanatómicos en primates como los desarrollados por Nambu, et al.¹³¹. **Figura 9.** Posteriormente, estudios como el de Rodríguez-Oroz, et al. han demostrado que la organización topográfica de las neuronas responsables del movimiento en el NST en primates se encuentran distribuidas de forma equiparable a lo que ocurre en los humanos¹⁶⁰. Así pues parece claramente establecido, al menos de forma experimental, que la región dorsolateral del NST se correlaciona con el subterritorio motor, la región ventromedial lo haría con las áreas de asociación, mientras que la región medial parece estar conectada con las funciones límbicas.

Los esfuerzos en cuanto al tratamiento quirúrgico de la EP se han centrado históricamente en aliviar la sintomatología motora, puesto que es la más invalidante. No obstante, el descubrimiento del NST como una diana terapéutica apropiada para aliviar estos síntomas, se produjo de forma empírica,

y aún en la actualidad son muchas las incógnitas acerca de la organización de los territorios motores en el NST humano. En estudios recientes como el de Theodosopoulos et al. se demostró que la familia celular responsable del control del movimiento en el NST se encuentra localizada en las regiones dorsales y laterales del mismo, encontrándose el grupo neuronal encargado de la extremidad inferior más central y medial que el encargado de la extremidad superior¹⁹⁵. Otros estudios han mostrado resultados no del todo equiparables, como el llevado a cabo por Abosch, et al. en el que las células encargadas de la regulación del movimiento parecían estar localizadas en una posición rostral y dorsal del NST, sugiriendo además que los campos celulares dirigidos a los movimientos faciales se encontraban en situación medial, los de la extremidad inferior en la región lateral, mientras que las células reguladoras de los movimientos de las extremidades superiores parecían situarse en los dos tercios más rostrales de la mitad dorsal del núcleo¹. Así los datos proporcionados por estudios como los anteriores apuntan hacia regiones más específicas en el espesor del núcleo como más favorables a la hora de elegir la diana terapéutica sobre la que actuar³.

Así pues, y con el propósito de estudiar y elegir las dianas óptimas para la colocación de los electrodos, han sido numerosos los estudios llevados a cabo. Dichos trabajos se han centrado, no solo en el estudio de las coordenadas más adecuadas para el NST^{4,9,15,28,34,52,80,83,170,216}, sino también en el análisis de las coordenadas del punto en el espesor de la unión diencefalo – mesencefálica en el cual la estimulación produzca una franca mejoría de la sintomatología motora sin la aparición de efectos secundarios^{31,83,148,150}.

1.D Métodos para la localización de la diana terapéutica: hacia una visión más anatómica

La precisa localización anatómica del NST representa probablemente uno de los procedimientos estereotácticos más complejos debido a ciertas características intrínsecas, morfométricas y topográficas, como son su forma de lente biconvexa, sus pequeñas dimensiones (aproximadamente 13 mm rostrocaudal, 6 mediolateral, y 3 mm dorsoventral), así como su dirección

oblicua respecto a los tres planos clásicos del espacio (x,y,z)²⁰⁴. Además de estas dificultades relacionadas con los procedimientos clásicos, y a pesar de los avances producidos en el campo de las técnicas de imagen, incluso en imágenes de Resonancia Magnética, la distinción entre los bordes del NST y la Substantia Nigra es frecuentemente irreconocible. Dicho desarrollo tecnológico ha permitido además calcular las considerables diferencias existentes entre los isocentros del NST en diferentes individuos^{1,164}.

Durante la expansión de las técnicas estereotácticas en el campo de los trastornos del movimiento, se han desarrollado gran cantidad de procedimientos para localizar las dianas terapéuticas (indirectos, compuestos, automáticos, probabilísticos, directos), todos ellos basados en diferentes técnicas de imagen, desde las primeras ventriculografías, pasando por la tomografía, hasta llegar a las secuencias de Resonancia Magnética. Los primeros métodos empleados fueron los indirectos, pues a mediados del siglo pasado las dianas terapéuticas no eran visibles en ventriculografías, pero sin embargo se demostró que se encontraban a una distancia relativa de diferentes referencias anatómicas a nivel de los ventrículos cerebrales. En este sentido el desarrollo de los atlas estereotácticos con referencias ventriculares fue el primer paso para la evolución de los procedimientos conocidos como indirectos¹⁰⁶. De esta forma se calcularon las posiciones relativas respecto a referencias ventriculares, de diferentes estructuras como los ganglios basales, las divisiones del tálamo y distintos fascículos de sustancia blanca^{166,189}.

I.D.1 Métodos Probabilísticos Indirectos

Aún hoy casi sesenta años después de los primeros procedimientos estereotácticos para el tratamiento de los trastornos del movimiento, los métodos probabilísticos indirectos continúan siendo de elección en muchos centros a la hora de localizar las distintas dianas terapéuticas. Como ya hemos comentado, estos métodos se basan en el análisis de las relaciones anatómicas respecto a una referencia estereotáctica dada. Inicialmente dicha referencia estereotáctica se determinaba a partir de una ventriculografía del tercer ventrículo, bien fuera mediante la inyección de aire o de agentes ionizados. El paso de los años y el desarrollo tecnológico en el campo de la imagen, con la

aparición de la tomografía computarizada y posteriormente de la Resonancia Magnética, permitieron alcanzar una mayor definición de las diferentes áreas implicadas en este tipo de procedimientos. No obstante, las referencias anatómicas empleadas en los primeros procedimientos, no han cambiado, y siguen empleándose aún en la actualidad para el cálculo de las coordenadas de la diana escogida^{166,189}. Estas referencias ventriculares son principalmente las comisuras anterior (AC) y posterior (PC). La línea que une ambas comisuras se conoce como distancia o línea intercomisural, y generalmente presenta un rango de 24 a 30 mm¹². El punto medio entre ambas comisuras es el punto medio intercomisural (MCP), y se ha utilizado clásicamente como el punto de referencia, es decir, el punto con las coordenadas (0,0,0) en un eje cartesiano. **Figura 10.** De esta forma, las coordenadas de las diferentes dianas terapéuticas (x, mediolateral; y, rostrocaudal; z, dorsoventral) respecto a estas referencias ventriculares fueron ampliamente descritas en los primeros atlas estereotácticos¹⁶⁶. Así pues, lo que en realidad se consigue mediante el método indirecto es trasladar las posiciones teóricas de las distintas estructuras basadas en un atlas, a un espacio estereotáctico creado para el cerebro de cada uno de nuestros enfermos¹⁰⁶.

No obstante, el empleo de estos métodos indirectos de localización basados en los atlas clásicos presentan varias limitaciones:

a. Nowinski et al. demostraron que los cortes propuestos para los cálculos estereotácticos son irregulares y brutos, es decir, presentan direcciones y espesores de corte variables (0.5-4 mm). Además los cortes horizontales eran paralelos a la línea de Reid, que presenta una angulación de 6-8º con respecto a la línea intercomisural^{106,136}.

b. La elección del lugar exacto en el que se marcan los puntos comisurales difiere entre los distintos atlas estereotácticos, desde un punto en el centro de los mismos¹⁶⁶, hasta un punto en la periferia¹⁸⁹.

c. Varios estudios morfométricos han revelado las diferencias interindividuales con respecto al cerebro humano. Estas diferencias se hacen más evidentes entre individuos de razas distintas.

d. En un estudio más reciente, Nowinski et al. demostraron la incongruencia existente en cuanto a las reconstrucciones tridimensionales del NST derivadas del atlas de Schaltenbrand¹³⁷.

I.D.2 Métodos Anatómicos Directos

Los problemas que presentan los métodos indirectos probabilísticos han favorecido el desarrollo de nuevos métodos de localización de la diana terapéutica. Así pues, y gracias a la mejora en la calidad de las imágenes ofrecidas por la Resonancia Magnética, en la actualidad se pueden visualizar de forma directa estructuras que antes sólo podían 'intuirse'. El NST sigue siendo no obstante una estructura con unos bordes imprecisos, fundamentalmente a nivel de su relación ventral con la Substantia Nigra, pues ambas estructuras poseen características paramagnéticas similares. A pesar de estas limitaciones, diferentes estudios han demostrado la elevada precisión en cuanto a respuesta clínica y de imagen tras implantar los electrodos mediante métodos puramente anatómicos, en los que la diana terapéutica se escoge tras analizar las imágenes del NST proporcionadas por máquinas de Resonancia Magnética de 1,5 a 3 Teslas^{4,17,28,142,176}.

Algunos grupos también han desarrollado métodos mixtos, basados en la premisa de que las relaciones entre el MCP y el NST son altamente variables. Así pues proponen escoger el punto diana a partir de referencias anatómicas claramente visibles en las secuencias de resonancia, más cercanas al NST y con unas relaciones más constantes^{4,15,152}. Estos métodos, como el basado en la visualización del NR, se han mostrado en ocasiones más precisos, y presentan menor variabilidad interindividual que los métodos indirectos probabilísticos clásicos⁴.

Los métodos directos puramente basados en las imágenes anatómicas de resonancia han demostrado ser más precisos en cuanto al menor número de trayectorias necesarias para alcanzar el efecto terapéutico óptimo³³. Teniendo en cuenta que el mayor número de trayectorias aumenta el riesgo de sangrado y de incomodidad para el enfermo⁸⁵, parece que, al menos de forma teórica, este es el camino a seguir por los métodos de localización de la diana terapéutica.

LE Microrregistro y Respuesta Eléctrica Intraoperatoria: de la función a la imagen

A pesar de la creciente precisión que han alcanzado los modernos procedimientos estereotácticos, la limitación fundamental de la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda sigue presente en la actualidad. Este problema hace referencia a la ya comentada variabilidad interindividual, no solo en cuanto a la topografía y morfología de las diferentes estructuras implicadas, sino también en cuanto a la respuesta clínica alcanzada. Así pues, aún hoy en día los microrregistros eléctricos continúan siendo el gold estándar en muchos centros. Estos procedimientos se basan en la realización de un análisis de la actividad eléctrica a lo largo de las distintas trayectorias escogidas, consiguiendo de esta forma mapear al menos eléctricamente el área estudiada, y así determinar con mayor fiabilidad la posición final de el electrodo.

La primera introducción de electrodos a nivel subcortical para el estudio de la actividad eléctrica se le atribuye a Hans Berger en el año 1931²². No obstante, no fue hasta casi treinta años más tarde cuando Wetzel y Snider proponen esta técnica para el estudio de los trastornos del movimiento. En sus primeros trabajos, estos autores, redefinieron las dianas terapéuticas de sus enfermos en función de la respuesta neurofisiológica encontrada tras realizar un barrido del área escogida²⁰⁷. Esta técnica empezó a difundirse entre los neurocirujanos dedicados a los trastornos del movimiento, y así variantes como las propuestas por Ervin y Mark comienzan a aparecer. En este caso los autores emplearon los potenciales evocados para verificar una diana terapéutica a nivel de los núcleos sensitivos del tálamo previo a un procedimiento ablativo⁶². Así pues, los microrregistros eléctricos en cirugía estereotáctica aparecen a finales de los años 50, no solo para el estudio de la actividad eléctrica de los ganglios basales, sino también con el objetivo de perfeccionar los métodos para la localización de las distintas dianas terapéuticas. En este sentido estricto, fue el grupo de Guiot y Albe-Fessard el primero en publicar el uso de un microelectrodo bipolar a baja impedancia con el objetivo de registrar la actividad y diferenciar la misma a nivel de distintos núcleos talámicos. Gracias a este estudio, los autores demostraron por primera vez de forma neurofisiológica, una

organización contralateral de la actividad somatosensorial a nivel del tálamo⁷⁹. En 1964 Jasper et al. publican sus primeros resultados con microelectrodos de alta impedancia a nivel del tálamo, en un grupo de enfermos con discinesias⁹⁵. Ese mismo año, Hardy identifica en enfermos con temblor parkinsoniano un grupo neuronal talámico con descargas eléctricas rítmicas sincrónicas al temblor que presentan dichos enfermos⁸⁴. En paralelo fueron distintos los grupos que realizan un mapeo de los distintos núcleos talámicos, siendo el grupo dirigido por Guiot el que demuestra en 1967 que esas células con descargas sincrónicas al temblor se encuentran agrupadas fundamentalmente a nivel núcleo Intermedio Ventral (Vim)².

A finales de los años 60, y gracias a su desarrollo y fuerte aceptación, los microrregistros eléctricos se incorporan como parte importante a los procedimientos quirúrgicos estereotácticos¹². Tras el bache que produjo la irrupción de la L-dopa en el arsenal terapéutico de la enfermedad del Parkinson, los microrregistros aparecen nuevamente junto con el resurgimiento de la palidotomía a finales de los años 80 y principios de los 90. La palidotomía es un procedimiento muy efectivo, pero no exento de riesgos. El producir una lesión irreversible en un área tan delicada por su proximidad a estructuras como el tracto óptico o la cápsula interna, hacía necesaria una precisa localización del Globo Pálido Interno. Así pues los microrregistros intraoperatorios ofrecían una mayor seguridad a dicha técnica lesiva. De esta forma los microrregistros acompañaron al desarrollo de la segunda época de la neurocirugía funcional estereotáctica, siendo considerados hoy en día como imprescindibles en muchos centros, especialmente cuando la localización de las dianas se hace de forma indirecta⁷⁰.

Con respecto a estas técnicas de monitorización y mapeo neurofisiológico, el desarrollo de la macroestimulación incrementa la precisión de los procedimientos quirúrgicos estereotácticos junto con los microrregistros. Esta macroestimulación permite realizar un test intraoperatorio de respuesta clínica, tras la elección de un área adecuada guiada mediante el microrregistro. Así pues, además de realizar un mapeo de esta pequeña región anatómica, estas técnicas neurofisiológicas permiten efectuar una estimulación de la misma con el objetivo

de testar la respuesta clínica^{9,187}. La popularización de los microrregistros ha llevado a desarrollar distintos protocolos en algunos centros, como el propuesto por Benabid. En este caso, los autores proponen la inserción de cinco microelectrodos simultáneamente formando los vértices de un cuadrado con un electrodo central. De esta forma se realiza un mapeo completo de la región anatómica seleccionada mediante un método indirecto probabilístico¹⁷. Los autores justifican este procedimiento, que aumenta el tiempo y el riesgo quirúrgico, debido a la gran variabilidad existente en cuanto a la localización del NST respecto a las clásicas referencias anatómicas¹⁷⁶.

No obstante, el actual debate acerca de la necesidad de estos microrregistros durante cirugías de estimulación cerebral profunda para los trastornos del movimiento no ha recibido una clara respuesta¹⁵¹. La respuesta a esta pregunta reside en la precisión de los métodos de elección de la diana terapéutica¹². El continuo y fructífero desarrollo de técnicas de imagen como la Resonancia Magnética, ha facilitado la obtención de imágenes de alta resolución de estructuras cerebrales profundas en las tres proyecciones clásicas para la localización del NST en cirugía del Parkinson^{4,17,142,159,170,176}. Estos métodos anatómicos directos permiten la elección de la diana terapéutica (en este caso el NST), sin necesidad de los clásicos atlas estereotácticos, evitando así sus limitaciones y principales problemas^{176,216}.

Aunque inicialmente supusieron una revolución no solo en el campo quirúrgico, sino también en cuanto a la comprensión de la fisiopatología de determinados trastornos del movimiento, el curso de los microrregistros intraoperatorios parece seguir en la actualidad un camino inversamente proporcional al desarrollo de las técnicas de imagen y software de planificación. El hecho de relegar los microrregistros a un segundo plano, o de su uso simplemente con fines de investigación, haría que los procedimientos quirúrgicos fueran más rápidos, baratos, seguros, y finalmente más accesibles para los neurocirujanos³¹. Sin embargo, la visualización de los límites anatómicos de estructuras como el NST y el pálido interno es aún imprecisa con las técnicas de imagen convencionales, por lo que muchos neurocirujanos continúan

empleando herramientas complementarias como los registros para mejorar la localización de dichas dianas¹².

1.F Estudio preoperatorio del encéfalo: nuevas técnicas de imagen y planificación quirúrgica

A pesar de la introducción de los procedimientos 'frameless', potentes softwares para la planificación de las coordenadas estereotácticas, así como las imágenes proporcionadas por las modernas máquinas de Resonancia Magnética, en la mayor parte de los centros dedicados a la Estimulación Cerebral Profunda, los métodos para la localización de la diana terapéutica siguen basados en métodos indirectos clásicos, asistidos generalmente mediante tomografías y/o imágenes de Resonancia Magnética^{9,107}, e incluso en ocasiones aún hoy en día, mediante ventriculografías^{17,99}.

Uno de los mayores retos en la cirugía de la EP en la actualidad se centra en la parcela del cálculo de las coordenadas de la diana terapéutica. El éxito en este tipo de cirugías depende, prácticamente en su totalidad, de la localización precisa de un punto en el espesor del NST, en el cual la estimulación produzca una significativa mejoría de la sintomatología motora, sin la aparición de efectos secundarios. Parece evidente, como se ha repasado en puntos anteriores, que la región más adecuada para la estimulación del NST es el área dorsolateral del mismo. Los efectos secundarios más comunes durante la estimulación del NST se han relacionado en mayor o menor medida con diferentes estructuras anatómicas que rodean al mismo, en especial, con distintos fascículos de sustancia blanca, como la cápsula interna, el lemnisco medial e incluso alguno de los pares craneales altos (nervio oculomotor)^{116,120,171}.

En la última década se ha venido desarrollando el concepto de la localización directa del NST basado en imágenes anatómicas del encéfalo^{60,186}. No obstante, las máquinas de Resonancia Magnética más extendidas desarrollan campos magnéticos de 1.5 Teslas, los cuales no ofrecen una elevada resolución y calidad de las imágenes en estas regiones profundas, y por tanto no permiten delinear de una forma precisa los bordes del NST. **Figura 11.** Las recientemente incorporadas a la práctica clínica unidades de resonancia magnética con campos

magnéticos de 3, e incluso hasta 7 Teslas, presentan una mejoría sustancial en la resolución de las imágenes, y se han empleado puntualmente con el objetivo de la localización directa de diferentes dianas en estimulación cerebral profunda^{39,176,196}. En este sentido, se han descrito varios procedimientos guiados por imagen diseñados con el objetivo de incrementar la precisión en la localización de las dianas^{83,186,187}. Esta visualización y elección directa basada en las imágenes anatómicas de resonancia se viene empleando en varios centros de forma sistemática^{4,83,170,176,186}, y en algunos casos, los resultados alcanzados son al menos superponibles a los alcanzados mediante los métodos indirectos¹⁹⁶.

Otro problema durante la planificación y ejecución en este tipo de procedimientos, reside en el hecho de conseguir que el electrodo se encuentre en su punto diana terapéutico, y al mismo tiempo esté lo suficientemente alejado de ciertas estructuras vecinas al NST cuya invasión por parte del campo eléctrico provoca la aparición de efectos secundarios indeseables. La evolución de los procedimientos de planificación no ha prestado especial atención a este aspecto, y clásicamente la solución a este problema se viene solventando de forma empírica. Es decir, en caso de aparición de determinados efectos secundarios durante los tests intraoperatorios, se cambia la posición de la punta del electrodo, tratando de alejarlo de la estructura anatómica supuestamente responsable. Por ejemplo, uno de los efectos secundarios más frecuentes durante la estimulación del NST es la aparición de parestesias. Esta sintomatología se achaca generalmente a la invasión del lemnisco medial por parte del campo eléctrico generado, y puesto que el lemnisco se encuentra en un plano dorsal y caudal respecto al NST, empíricamente se elige una trayectoria más rostral. El conocimiento de las relaciones anatómicas entre el NST y los diferentes fascículos que lo rodean en la unión diencefalo – mesencefálica son fundamentales, y más aún teniendo en cuenta la tremenda variabilidad interindividual que existe en estos casos. En este sentido, la tractografía basada en el Tensor de Difusión, podría ser una herramienta de gran utilidad. Esta, relativamente nueva, modalidad de Resonancia Magnética permite la visualización tridimensional de los distintos fascículos y la dirección que siguen, así como las estructuras que unen y relaciones que guardan entre si, y se ha

estudiado y mostrado inicialmente en modelos animales y cadavéricos, como una herramienta realmente interesante^{27,32,55,90,104,128,205}.

Las secuencias de difusión permiten el cálculo de un tensor que es capaz de detectar las características motrices del agua en los tejidos, que generalmente siguen los patrones del movimiento Browniano. La difusión de esas partículas de agua se ve facilitada por la distribución ordenada de las fibras nerviosas a través de las membranas que cubren los axones. Esta nueva modalidad de imagen permite mostrar de forma tridimensional los fascículos de sustancia blanca tras seleccionar una región en el espesor del cerebro donde sean fácilmente reconocibles. **Figura 12.** Estas regiones se conocen como regiones de interés (ROI), y tienen la característica común de que en cada una de ellas los valores de anisotropía fraccional son iguales²³. A este procedimiento de reconstrucción tridimensional de la sustancia blanca se le conoce como tractografía basada en el tensor de difusión. Esta técnica permite la visualización de un gran número de tractos, pero en la práctica neuroquirúrgica los más estudiados han sido el haz corticoespinal, que contiene fibras motoras y somatosensitivas del lóbulo central, pasando en dirección craneocaudal a través de la corona radiata para empaquetarse en la cápsula interna; el fascículo longitudinal superior, que contiene el fascículo arcuato que une las áreas de Broca y Wernicke, y las radiaciones ópticas⁷⁴. Así pues, la tractografía ha irrumpido con fuerza en determinados campos de la Neurocirugía. Sus primeros pasos en esta especialidad se dieron en el campo de la neurooncología, demostrando ser una valiosa herramienta tanto para la planificación prequirúrgica, como durante los procedimientos intraoperatorios^{67,74,75,134,135}. Recientemente se ha incorporado esta tecnología también en el campo de la Neurocirugía Funcional^{14,26,42,57,199}, tanto como herramienta pre como postoperatoria^{6,67,81,129,140}, no obstante aún no existen estudios en los que se haya incorporado a la batería de pruebas de imagen empleadas en la planificación de la estimulación del NST en la EP.

El hecho de poder visualizar las relaciones existentes entre el NST y las estructuras anatómicas que lo rodean para cada paciente podría ser de gran ayuda durante la planificación y decisión del punto diana, pues facilitaría la elección de ese punto en el espesor del núcleo, alejándolo lo suficiente de

determinados fascículos de sustancia blanca teóricamente responsables de la aparición de efectos secundarios.

I.G Atlas 3D para planificación: una herramienta necesaria

A pesar de los grandes avances producidos hasta la fecha en el campo de la imagen, la localización exacta y las relaciones existentes entre el NST y las estructuras anatómicas relevantes que lo rodean, siguen basándose en los atlas estereotácticos clásicos y en imágenes que, aunque de alta resolución, siguen presentándose como mapas bidimensionales. No obstante, es bien evidente y así ha quedado demostrado en distintos trabajos^{5,52}, que el neurocirujano es capaz de extraer mucha más información y de forma mucho más rápida de un espacio tridimensional que de una colección de imágenes biplanares.

Los clásicos atlas estereotácticos son la herramienta cartográfica de elección actualmente en cirugía de Estimulación Cerebral Profunda. Sin embargo, estos atlas presentan un sesgo importante en su elaboración, y es que se construyeron a partir de datos procedentes de muy pocos sujetos. Así pues, a pesar de su papel principal, presentan una gran cantidad de limitaciones en cuanto a la localización anatómica, debido a la acusada variabilidad interindividual que presentan^{82,106,133,136}. En este sentido, han sido varios los grupos que han demostrado la existencia de importantes discrepancias estadísticamente significativas entre los atlas estereotácticos clásicos y los procedimientos de localización estereotáctica basados en las imágenes de resonancia magnética²⁰¹. Este hecho se ha demostrado de forma científica, pero por supuesto también de forma empírica durante los procedimientos quirúrgicos, en los que los neurocirujanos, se ven obligados en numerosas ocasiones a cambiar de trayectoria varias veces pues no se alcanza el efecto deseado en el punto diana escogido.

El desarrollo tecnológico en esta materia lleva indefectiblemente a la mejora de los atlas estereotácticos. Los atlas del futuro deberían basarse en la anatomía individualizada de cada paciente, y presentarse en un espacio tridimensional que pueda manipularse y estudiarse desde diferentes ángulos¹⁷⁰. En este sentido, los avances informáticos pueden facilitar el desarrollo de atlas

estereotácticos tridimensionales computarizados basados en la anatomía individual, que ofrezcan al neurocirujano una clara visualización del NST el ambiente microanatómico en el que descansa. Esta construcción tridimensional debería realizarse de forma al menos semiautomática a partir de las imágenes proporcionadas por distintas pruebas de imagen como la resonancia magnética. Para ello disponemos en la actualidad de procesos de segmentación semiautomáticos, los cuales proporcionan reconstrucciones volumétricas a partir de estructuras con una señal paramagnética homogénea¹⁴⁷. No obstante es muy importante entender que este proceso de segmentación tendrá una importancia vital en la precisión del modelo tridimensional reconstruido. En el caso de encontrarnos ante estructuras con distintas características paramagnéticas en su interior, o de bordes mal definidos, como puede ser el NST, el proceso de segmentación también puede llevarse a cabo de forma manual, con el consiguiente incremento en el tiempo de planificación. Este es el panorama que nos encontramos cuando la idea reside en segmentar imágenes tan complejas como las proporcionadas para el estudio anatómico del cerebro. Los softwares de segmentación actualmente disponibles, tan solo tienen capacidad para la segmentación automática de la sustancia gris, la sustancia blanca subcortical y el líquido cefalorraquídeo, pues todas ellas tienen la característica común de aparecer como estructuras homogéneas en cuanto a su densidad paramagnética. La mayoría de estructuras subcorticales del cerebro requieren de una segmentación manual. Así pues, para conseguir la reconstrucción tridimensional del encéfalo de un individuo basada en las imágenes de resonancia de forma rápida y precisa, varias limitaciones deben ser resueltas, como son el reconocimiento automático, y el registro y segmentación mediante tecnologías informáticas¹⁷⁰.

El hecho de conseguir desarrollar esta tecnología permitiría al neurocirujano trabajar de una forma mucho más práctica y sencilla, pues con un rápido análisis de las reconstrucciones tridimensionales obtenidas podría planificar de una forma precisa y anatómica la trayectoria del electrodo y su posición definitiva. Este hecho también facilitaría la comprensión de los hallazgos clínicos intraoperatorios provocados por la estimulación, así como la planificación de nuevas trayectorias en caso de que fueran necesarias.

Una de las limitaciones más importantes de la estimulación efectiva del NST en la EP es el pequeño umbral por encima del cual además de una mejoría clínica encontramos efectos secundarios indeseables¹⁹¹. La región sobre la que descansa el NST en la unión diencefalo – mesencefálica está compuesta fundamentalmente por una gran cantidad de tractos de fibras nerviosas anisotrópicas, con distintas direcciones, cuya activación por el estímulo de los electrodos implantados es teóricamente responsable de la mayoría de dichos efectos indeseables. No obstante, tanto el desconocimiento de los mecanismos que producen la respuesta nerviosa, como la dificultad que tenemos para comprender las relaciones tridimensionales en ese medio anisotrópico, hacen que la predicción del volumen de tejido nervioso que es activado por el campo eléctrico generado sea impredecible¹²². En este sentido, un paso fundamental para comprender la respuesta nerviosa que se produce durante la estimulación cerebral profunda, sería la caracterización del campo eléctrico generado en esta compleja región anatómica. **Figura 13.** Además de las variables modificables como pueden ser la intensidad o la amplitud, ese campo eléctrico es dependiente de la forma del electrodo y de la conductividad del tejido circundante¹²¹. Los electrodos implantados son estructuras tridimensionales y el tejido que rodea al NST es tanto heterogéneo como anisotrópico. Estas características intrínsecas del tejido pueden cambiar la forma del campo eléctrico, y por tanto alterar la respuesta nerviosa a la estimulación⁷⁷.

La morfología y las características de este campo eléctrico se han estudiado en los últimos años en modelos experimentales. No obstante, la principal limitación de estos modelos es que asumen que el electrodo se encuentra rodeado de un tejido homogéneo, isotrópico y con una extensión infinita⁷⁶. Un modelo ideal para estudiar el campo eléctrico sería aquel con unas condiciones anatómicas y fisiológicas lo más similares posibles a lo acontecido in vivo durante la estimulación cerebral del NST.

II. ESTADO ACTUAL DEL TEMA. MARCO TEORICO

La EP representa en la actualidad un verdadero problema, no solo sanitario, sino también sociocultural. Es con diferencia el trastorno del movimiento más frecuente, y debido al envejecimiento de la población, su prevalencia va en aumento. La sintomatología motora es la más incapacitante, y por tanto los esfuerzos terapéuticos se han centrado clásicamente en su resolución. En la actualidad los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda son el tratamiento de elección de las formas más severas, y de aquellos pacientes en los que el tratamiento médico no ofrece resultados positivos o provoca el desarrollo de efectos secundarios.

El NST representa hoy en día la diana terapéutica con mayor potencial resolutivo de la sintomatología motora de los enfermos de Parkinson. No obstante, la elección de las coordenadas adecuadas para la colocación precisa de los electrodos, así como la programación de las características eléctricas de los mismos, son dos campos con muchas cuestiones por resolver. La precisa localización anatómica del NST representa probablemente uno de los procedimientos estereotácticos más complejos debido a ciertas características intrínsecas, morfométricas y topográficas, como son su forma de lente biconvexa, sus pequeñas dimensiones, y su dirección oblicua. Esta disposición anatómica oblicua respecto a los tres planos del espacio cartesiano tradicional (x,y,z), es la principal responsable de la dificultad que entraña su exacta localización, y de cómo cambia la visión tridimensional del mismo cuando reorientamos los planos del espacio en función de su propio eje. Este hecho afecta de forma directa a los procedimientos de planificación quirúrgica, que siguen basados en atlas y coordenadas clásicos basados en cortes histológicos, hecho que supone una visión bidimensional de una estructura con su propio eje tridimensional.

El estudio y la comprensión de las estructuras localizadas en la unión diencefalo – mesencefálica es realmente complejo para el Neurocirujano, debido a la carencia de atlas que proporcionen una visión tridimensional de estas regiones. A pesar del resurgimiento de la técnica de disección de fibra blanca para el estudio de las relaciones tridimensionales de diferentes estructuras

cerebrales, ningún estudio ha ofrecido hasta la fecha una clara disección de los diferentes componentes de la unión diencéfalo – mesencefálica, cuyo conocimiento sería fundamental en la planificación y desarrollo de la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda. Disecciones de este tipo facilitarían enormemente la elaboración de una clara visión tridimensional de estas áreas, y por tanto contribuirían a la comprensión del porqué de la respuesta clínica tan variable tras la Estimulación Cerebral Profunda, cuando el electrodo cambia de posición de forma milimétrica.

A pesar de la introducción de los procedimientos ‘frameless’, potentes softwares para la planificación de las coordenadas estereotácticas, así como las imágenes proporcionadas por las modernas máquinas de Resonancia Magnética, en la mayor parte de los centros dedicados a la Estimulación Cerebral Profunda, los procedimientos para la localización de la diana terapéutica siguen basados en métodos indirectos clásicos. No obstante, el empleo de los métodos indirectos de localización basados en los atlas clásicos presentan varias limitaciones que deben ser resueltas. Estos problemas están basados principalmente en el diseño estandarizado de estos atlas, y la incapacidad de los mismos para ofrecer precisas reconstrucciones tridimensionales de las estructuras que describen. Con el objetivo de superar dichas limitaciones, ha surgido recientemente el concepto de localización de las dianas terapéuticas de una forma más anatómica o directa. Estos métodos se basan en la elección del punto diana a partir de referencias anatómicas intrínsecas más cercanas al NST, o en algunos casos directamente a partir de la visualización directa del mismo. El desarrollo de estos procedimientos se ha visto favorecido por la evolución tecnológica en diferentes campos de la neuroimagen, y en especial de la Resonancia Magnética. En diferentes estudios, estos métodos han mostrado ser al menos equiparables en cuanto a precisión a los procedimientos indirectos, pero ofreciendo cirugías más rápidas, con menos trayectorias, más seguras, y permitiendo en ocasiones prescindir de los registros intraoperatorios. El empleo de los microrregistros intraoperatorios parece seguir en la actualidad un camino inversamente proporcional al desarrollo de las técnicas de imagen y softwares de planificación. Sin embargo, en muchos centros se continúa trabajando con métodos indirectos y herramientas complementarias como los registros para mejorar la localización

de las dianas, debido al escepticismo que genera en ciertos sectores de la Neurocirugía Funcional el uso de los métodos directos.

La búsqueda del perfeccionamiento en las técnicas de localización de la diana terapéutica debe continuar, y en este sentido las secuencias potenciadas en T2 proporcionadas por las máquinas de 3 Teslas están resultando muy provechosas a la hora de definir los límites del NST. Además de la visualización de estructuras formadas por sustancia gris, la Resonancia permite, gracias a la tractografía basada en el tensor de difusión, la reconstrucción tridimensional de fascículos de sustancia blanca. Esta nueva tecnología se ha desarrollado ampliamente en varios campos de la práctica neuroquirúrgica, sin embargo aún no se ha incorporado de forma sistematizada a los procedimientos de planificación para la Estimulación Cerebral Profunda. Así pues, el empleo conjunto de técnicas de imagen anatómicas que permitan visualizar no solo el NST sino también los fascículos relevantes que lo rodean y las relaciones establecidas entre ellos permitiría, al menos de forma teórica, la planificación de los procedimientos quirúrgicos basada en unas características anatómicas individualizadas para cada paciente. No obstante, estas técnicas comparten con los métodos indirectos al menos una de sus limitaciones, y es el hecho de trabajar con una colección de imágenes bidimensionales durante planificación. Este problema se ha intentado solucionar mediante el desarrollo de atlas computarizados individuales, fruto de la segmentación volumétrica de diferentes estructuras anatómicas. No obstante estos primeros atlas digitalizados aún no se han empleado con fines clínicos.

Otro punto importante es el estudio del campo eléctrico que se genera durante la Estimulación Cerebral Profunda. La morfología y las características del mismo se han estudiado fundamentalmente en modelos experimentales. La principal limitación de estos modelos es que asumen que el electrodo se encuentra rodeado de un tejido homogéneo e isotrópico, cosa que no sucede en condiciones reales. Un modelo ideal para estudiar el campo eléctrico sería aquel representado por unas condiciones anatómicas y fisiológicas lo más similares posibles a lo acontecido in vivo durante la estimulación cerebral del NST, cosa muy difícil en la actualidad.

A pesar de los importantes avances acontecidos en la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda en el tratamiento de la EP, son aún muchos los campos sobre los que se debe investigar en busca de nuevos y mejorados procedimientos.

III. HIPOTESIS

1. El conocimiento tridimensional de la unión diencefalo – mesencefálica por medio de una disección microanatómica de dicha región, mejoraría el conocimiento de la posición y relaciones entre las diferentes estructuras que rodean las principales dianas terapéuticas en los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda, responsables del beneficio clínico, así como de otras estructuras vecinas relacionadas en algunos casos con la aparición de efectos secundarios indeseables.

2. El registro de las coordenadas de los principales núcleos y fascículos de sustancia blanca alojados en la unión diencefalo – mesencefálica llevada a cabo sobre la disección anatómica, permitiría el cálculo preciso de las distancias vectoriales y relaciones existentes entre dichas estructuras.

3. Las modernas técnicas de imagen como son la Tractografía basada en el Tensor de Difusión permiten reconocer fascículos anatómicos. La incorporación de estos datos a los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda mejorarían la comprensión de los hallazgos intraoperatorios tras la microestimulación y permitirían corregir de un modo más eficaz las distintas trayectorias posibles.

4. De la misma forma, las secuencias de Resonancia Magnética potenciadas en T2 en máquinas de 3 Teslas facilitan la visualización directa de varias estructuras anatómicas relevantes en los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda, y por tanto permitirían el empleo de métodos anatómicos indirectos para localizar la diana terapéutica de una forma más rápida, precisa, segura e individualizada para cada enfermo.

5. La fusión de secuencias anatómicas potenciadas en T2 y las imágenes de difusión, permitirían la segmentación de las diferentes estructuras escogidas (núcleos profundos y tractos de sustancia blanca), obteniendo como resultado un espacio anatómico creado por los volúmenes generados para dichas estructuras. Este espacio anatómico tridimensional contendría estructuras anatómicas involucradas tanto en el cálculo de coordenadas de los puntos de estimulación terapéutica como responsables de efectos secundarios indeseables.

6. La localización anatómica del NR permitiría analizar si los métodos anatómicos indirectos mejoran la precisión de los procedimientos de localización de la diana terapéutica en Estimulación Cerebral Profunda respecto a los métodos clásicos indirectos.

7. El registro de las coordenadas de los puntos en los que se testa una microestimulación así como los hallazgos funcionales generados, permitirían su inyección en los volúmenes creados mediante las secuencias anatómicas permitiendo estudiar que áreas del NST serían más eficaces aliviando la sintomatología motora en los enfermos de Parkinson.

8. El registro de las coordenadas de los puntos en los que la microestimulación provocara la aparición de efectos secundarios, y de las coordenadas de los fascículos supuestamente responsables de los mismos permitiría el cálculo de la distancia vectorial entre ambos. Del mismo modo, el registro de las coordenadas de los puntos en los que la microestimulación mejorara la sintomatología motora de la EP sin aparición de efectos secundarios y de las coordenadas de los fascículos responsables de los efectos secundarios, permitiría calcular la distancia entre ambos. Es esperable que la distancia vectorial a los fascículos responsables fuera menor en los casos en los que aparecieran efectos secundarios.

9. Con las distancias calculadas (en presencia y ausencia de efectos secundarios) se podrían elaborar unos márgenes de seguridad de estimulación teóricos en el NST, para los que la estimulación mejorará la sintomatología de los enfermos sin provocar efectos secundarios indeseables.

10. La creación de un espacio cartesiano permitiría la inyección de todos los hallazgos tanto anatómicos, como de imagen, como de respuesta eléctrica mediante un sistema de coordenadas cartesianas (x,y,z), obteniendo un modelo tridimensional teórico en el que apreciaríamos de una forma mucho más visual, fácil y rápida, la relación entre los puntos estimulados y los hallazgos funcionales obtenidos tras esa estimulación, acercando de esta forma la Anatomía a la Neurocirugía Funcional, y sentando las bases para futuros estudios que permitieran mejorar los procedimientos de localización de la diana terapéutica y

por tanto incrementar la precisión y seguridad de la Cirugía de Estimulación Cerebral Profunda.

IV. OBJETIVOS

El primer objetivo de la fase descriptiva del procedimiento experimental supone alcanzar una disección original de un área anatómica del cerebro humano hasta ahora nunca explorada mediante las técnicas clásicas de disección de sustancia blanca. En la fase analítica del procedimiento experimental se espera alcanzar, mediante dicha disección microanatómica de la unión diencefalo – mesencefálica y los alrededores del NST, un completo análisis de esta región desde un punto de vista estrictamente anatómico. Esta exposición anatómica permitiría entender las relaciones entre las distintas estructuras, facilitando así la comprensión de la alta variabilidad existente en cuanto a la respuesta funcional tras la Estimulación Cerebral Profunda en el tratamiento quirúrgico de la EP. En este sentido, sería especialmente útil conocer la relación anatómica existente entre el NST y las estructuras supuestamente responsables de la aparición de los efectos secundarios más importantes, como son: el lemnisco medial (responsable de las parestesias), las fibras motoras de la cápsula interna (responsables de las contracciones musculares tónicas), las fibras descendentes frontopontinas encargadas de la conjugación de la mirada (responsables de la desviación conjugada de la mirada), así como las fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor (responsables de la desviación no conjugada de la mirada).

En cuanto a la vertiente clínica, uno de los objetivos principales será conseguir la incorporación y posterior validación de novedosas técnicas de imagen como puedan ser la tractografía basada en el Tensor de Difusión y secuencias anatómicas 3D potenciadas en T2, en los procedimientos rutinarios de planificación preoperatoria para procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda. También en el ámbito clínico, se espera demostrar que los métodos anatómicos de localización de dianas terapéuticas son más precisos que los métodos clásicos indirectos. Además, y mediante la incorporación de la tractografía de estructuras como las proyecciones corticoespinales del área motora primaria, el lemnisco medial, las proyecciones frontopontinas del Campo Ocular Frontal y las fibras del tercer par craneal, al protocolo de imagen básico en Estimulación Cerebral Profunda, se espera poder demostrar que estos

fascículos son responsables de las contracciones musculares tónicas, parestesias, y de la desviación conjugada y no conjugada de la mirada respectivamente.

El objetivo final de este trabajo clínico – experimental será el diseño de un modelo tridimensional teórico sobre un espacio de coordenadas cartesiano, en el que podamos inyectar las coordenadas de las distintas estructuras estudiadas durante la fase anatómica, generando así los volúmenes de las mismas, así como inyectar las coordenadas de todos los puntos estudiados durante la fase clínica mediante estimulación y respuesta eléctricas y mediante las técnicas de imagen anatómicas. El estudio pormenorizado de este modelo tridimensional anatómico, eléctrico y de imagen, permitirá una mejor comprensión de los hallazgos intraoperatorios durante la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda, facilitando en futuros casos la elección de la diana terapéutica, consiguiendo así una cirugía más eficaz y más segura para los enfermos de Parkinson. En ese modelo tridimensional apreciaríamos tres regiones diferenciadas: la anatómica, la de respuesta eléctrica favorable, y la de respuesta clínica con efectos secundarios, introduciendo el término ‘campo de respuesta eléctrica’.

V. MATERIAL Y METODOLOGIA

Material Experimental y Clínico

Este proyecto de investigación se ha dividido en dos etapas bien diferenciadas, con los objetivos de facilitar su comprensión y seguimiento, y de seguir un orden lógico en su realización. La primera es la fase experimental o anatómica, mientras que la segunda corresponde a la fase clínica

V.A Material Experimental

El procedimiento experimental se llevó a cabo en las instalaciones del Laboratorio de Microcirugía del Hospital de la Beneficencia Portuguesa de Sao Paulo (Brasil), empleando el material proporcionado por dicho centro.

V.A.1 Especímenes

Para las disecciones microanatómicas del NST y otras estructuras relevantes de la unión diencéfalo – mesencefálica se emplearon 16 hemisferios cerebrales (8 cerebros) sin patología intracraneal detectable macroscópicamente, ni referida en su historia médica previa.

V.A.2 Instrumental

Para dividir cada pieza en sus dos hemisferios se empleó un cuchillo diseñado para dicha uso. Tras la adecuada preparación de los especímenes, las disecciones se llevaron a cabo mediante el uso de un microscopio quirúrgico D.F. Vasconcellos M900SM, así como material de microcirugía. El instrumental microquirúrgico consistió en pinzas y tijeras de microcirugía, separadores autoestáticos, un sistema de aspiración, bisturí con hoja de 15 mm y espátulas de madera con puntas de distintos tamaños y formas. Para lavar los especímenes continuamente durante el procedimiento de disección de fibra blanca y así evitar su deterioro, se empleó un sistema de irrigación continua con formaldehído al 5%. **Figura 14.**

V.A.3 Fotografía

La captura fotográfica se realizó con una cámara Nikon D200 dotada con un objetivo L37c de 58 mm, flash incorporado y dos más libres controlados por sistema inalámbrico. Se empleó a su vez un trípode con regleta de desplazamiento lateral y rotación axial incorporada para realizar dos capturas de la misma imagen desde dos perspectivas distintas para la elaboración de imágenes en tres dimensiones. **Figura 15.**

V.A.4 Software de procesamiento de imágenes

La fusión de las imágenes para la creación de fotografías en tridimensionales se realizó mediante el 'software' libre Anaglyph Workshop ® (Sandy Knoll Software, LLC.) para Macintosh.

V.A.5 Material para medir y calcular coordenadas y distancias

Las coordenadas de cada una de las estructuras disecadas se obtuvieron mediante un sistema de 3 agujas representando los planos del espacio, y una fina regla milimetrada, para calcular las distancias desde el punto de referencia (0,0,0).

V.B Material Clínico

Para el desarrollo de la parte clínica de este proyecto de investigación, se incluyó una muestra de pacientes con el diagnóstico de EP. Los enfermos fueron diagnosticados y propuestos para cirugía de Estimulación Cerebral Profunda por el Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Tras ser evaluados por el Servicio de Neurocirugía del mismo centro, y aceptar y firmar una hoja de Consentimiento Informado específica para dicho estudio, los pacientes fueron preparados para el procedimiento quirúrgico.

V.C Material Tecnológico

Los procedimientos quirúrgicos a los que fueron sometidos los enfermos incluidos en dicho estudio se llevaron a cabo en la misma cohorte temporal

prospectiva, comprendida entre Mayo de 2008 y Octubre de 2009, siendo así sometidos a los mismos estudios pre, peri y postoperatorios.

V.C.1 Estudios de imagen

Las imágenes de Resonancia Magnética se adquirieron en las instalaciones de ERESA (Exploraciones Radiológicas S.A.) mediante una máquina Siemens MAGNETOM Trio de 3 Teslas (Erlangen, Germany). En todos los casos, dichas pruebas fueron realizadas no más de 24 horas antes del procedimiento quirúrgico. En aquellos casos en que el temblor de los enfermos fue significativo pese a la medicación, dicha prueba se realizó bajo sedación. Las secuencias practicadas y su finalidad fueron las siguientes:

1. Trazado de la línea intercomisural y definición de las coordenadas del NST basadas en el Atlas de Schaltenbrand – Wahren: cortes axiales para secuencia de reconstrucción tridimensional potenciadas en T1 (eco gradiente);

2. Localización anatómica de la diana terapéutica y segmentación de los Núcleos Rojo y Subtalámico: cortes axiales de 2 mm de espesor mediante secuencias potenciadas en T2 (fast spin echo) paralelos a la línea que une las comisuras anterior y posterior, y cortes coronales de 2 mm de espesor mediante secuencias potenciadas en T2 (fast spin echo) perpendiculares a los cortes axiales;

3. Trazado de los fascículos escogidos mediante tractografía: secuencias potenciadas en Difusión para la elaboración de tractografías con 30 direcciones ($b = 1000$; voxel = $2 \times 2 \times 2$ mm);

4. Estudio de base anatómica para la implementación de la tractografía: cortes sagitales de 1 mm de espesor mediante secuencias 3D MP-RAGE (voxel = $1.0 \times 1.0 \times 1.0$ mm)

Tras su adquisición en las máquinas de Resonancia Magnética, todos los datos de imagen obtenidos para cada uno de los pacientes, fueron enviados directamente a través de una conexión de red a una estación informática de planificación intraoperatoria alojada en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valencia, a su vez conectada, mediante el mismo sistema, al Neuronavegador intraoperatorio. Esta estación de trabajo (Medtronic Stealth

®) permite gracias a un 'software' especialmente diseñado para este propósito (StealthViz ®), la realización de las segmentaciones volumétricas de los núcleos, y la tractografía de los fascículos escogidos, así como la planificación clásica mediante coordenadas estereotácticas del NST.

Una vez finalizada la planificación, así como la fusión de los distintos volúmenes, este software permite su envío directo al Neuronavegador intraoperatorio la misma mañana de la cirugía, para su posterior fusión y planificación definitiva con la TAC.

Estudio de imagen de base con fiducias para registro y planificación de entrada: el estudio de imagen básico con las referencias fijadas al cráneo para el registro consta de una TAC de 1 mm de espesor de corte que debe alcanzar al menos hasta 2 cm por encima de la convexidad craneal para incluir dichas fiducias.

V.C.2 Sistema frameless

El sistema frameless empleado en los enfermos incluidos en este estudio clínico se basa en un Neuronavegador Óptico, que por tanto requiere para alcanzar una precisión adecuada de la realización de al menos uno de los estudios de imagen con una referencia fija para corregistrar las imágenes con el volumen craneal de cada uno de los enfermos. Para ello, en este caso se colocaron **5 fiducias de acero** atornilladas al cráneo del enfermo la mañana de la cirugía, y se realizó el TAC de corte fino incluyéndolas.

Todos los estudios de imagen (RNM y TAC), así como los resultados de las distintas segmentaciones y fusiones se cargan en el software de planificación tridimensional (**Medtronic FrameLink™**), del que dispone el sistema de cirugía guiada por la imagen empleado (**Medtronic StealthStation® Treon®**).

La cabeza del enfermo se encuentra libre en todo momento durante el procedimiento, y descansa sobre un **collar occipitocervical** acolchado adaptado a un **craneostato de Mayfield**.

Como referencia externa para el registro se empleó un **marco con 4 receptores ópticos** detectados por el Neuronavegador que va fijo al cráneo

mediante una goma alrededor de la convexidad craneal. Generalmente situado a nivel frontal.

La **torre de introducción (Nexframe)** va atornillada alrededor del agujero de trépano, y consta de dos partes principalmente: en la parte superior se sitúa un introductor micrométrico, y en la parte inferior una plataforma con 5 entradas para 5 trayectorias distintas (central, anterior, posterior, medial y lateral). **Figura 16.**

V.C.3 Procedimiento de Estimulación Cerebral Profunda

Para el microrregistro, así como los tests de respuesta intraoperatorios se emplearon cánulas de introducción con luz micrométrica para el paso de los microelectrodos. Estos microelectrodos permiten su conexión a un sistema informático que dispone de un software para el microrregistro de la actividad eléctrica de regiones subcorticales (Lead Point; Medtronic, Inc.), y además ofrecen la posibilidad de realizar tests de microestimulación.

Los macroelectrodos, o electrodos definitivos permiten realizar tests intraoperatorios con una respuesta similar a la que va a tener el enfermo tras el procedimiento quirúrgico. Estos electrodos están dotados de 4 polos en su extremo distal, separados por 2 mm de forma que permiten distintas combinaciones de ánodo y cátodo.

Todos los hallazgos intraoperatorios relacionados con el procedimiento de estimulación, como son la actividad eléctrica espontánea, las coordenadas de los puntos mapeados, su respuesta clínica (mejoría y efectos secundarios), así como la intensidad a la que se realiza la estimulación fueron registrados en una planilla específicamente diseñada para este estudio.

V.C.4 Estación de Planificación

Los cálculos de las coordenadas y las distancias vectoriales entre los distintos puntos escogidos se realizaron mediante la ya mencionada estación de trabajo (Medtronic Stealth ®).

V.C.5 Descartes Web2.0

Para la elaboración del espacio tridimensional virtual con todas las estructuras anatómicas implicadas, así como todos los puntos mapeados durante los procedimientos quirúrgicos se empleó un software de libre distribución conocido como Descartes Web 2.0 (<http://recursostic.educacion.es/descartes/web/DescartesWeb2.0/descripcionWeb2.0.html>). Este programa ha sido desarrollado por el Ministerio de Educación Español y el Instituto de Matemáticas de la Universidad Nacional Autónoma de México, y permite la creación de un espacio cartesiano (x,y,z), sobre el que pueden implementarse distintas coordenadas en incluso volúmenes tridimensionales.

V.C.6 SPSS Versión 16.0

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó mediante el programa SPSS v16.0.

Metodología

V.D Estudio anatómico

Ocho cerebros procedentes de individuos sometidos a autopsias, fueron extraídos de la cavidad craneal, y tras retirar la cubierta meníngea externa se introdujeron en una solución de formaldehído al 10%, de forma que quedaron suspendidos flotando mediante un punto de sujeción a nivel de la arteria basilar, con el objetivo de evitar su deformación. **Figura 17.** Todas las piezas anatómicas estuvieron un mínimo de dos meses embebidas en esta solución, con el objetivo de conseguir que el formaldehído alcanzara todos los tejidos. Tras este periodo de tiempo, se procedió a retirar cuidadosamente la cubierta aracnoidea mediante material de microcirugía y usando el microscopio quirúrgico. La aracnoides puede estar especialmente adherida en ciertos puntos, y es por ello fundamental el uso de técnicas microquirúrgicas para preservar completamente la sustancia gris. A continuación se colocaron las piezas en una fuente de agua corriente durante al menos 4-6 horas, con el objetivo de lavar el formaldehído de los tejidos. La preparación de los especímenes para la disección de fibras blancas se realizó siguiendo las instrucciones descritas por Josef Klingler, que propuso la

congelación previa de las piezas^{98,110,111}. La premisa básica del método de Klingler consiste en que durante la congelación de los especímenes anatómicos, los cristales de hielo que se forman entre las fibras, favorecen su separación espontánea, facilitando así la posterior disección de las mismas. Así pues, y tras lavar las piezas, estas fueron sometidas a un proceso de congelación durante 8-10 días a temperaturas entre -10°C y -15°C. Una vez extraídos del congelador, las piezas se descongelaron de forma progresiva, empleando de nuevo agua corriente durante 2-3 horas. Tras este proceso, los especímenes quedaron preparados para la disección anatómica. Su conservación durante el proceso de disección se llevó a cabo en una solución de formaldehído al 5%. La disección de las piezas se realizó de forma individual para cada hemisferio, por lo que como paso previo al estudio anatómico, cada cerebro fue dividido en dos partes mediante una sección sagital a nivel de la fisura interhemisférica.

V.D.1 Estudio descriptivo

El principal objetivo de esta fase experimental fue llevar a cabo una disección lógica de las estructuras que forman la unión diencéfalo – mesencefálica. Para ello se consideró fundamental el hecho de tomar diferentes referencias anatómicas a nivel cortical, por lo que a continuación se describe la metodología seguida tanto en la cara lateral como en la cara medial del encéfalo, desde el córtex hasta las estructuras más profundas.

V.D.1.1 Análisis descriptivo inicial

Durante la primera fase se realizó un análisis descriptivo macroscópico de la superficie cerebral, resaltando la localización, morfología y relaciones anatómicas de las representaciones corticales motoras y sensitivas primarias, así como la representación del Campo Ocular Frontal responsable de la conjugación de los movimientos de la mirada, y del tercer par craneal (nervio oculomotor) a nivel de la cisterna interpeduncular.

V.D.1.2 Disección de la cara lateral

Tras el examen macroscópico inicial, la disección se llevó a cabo inicialmente desde la cara superolateral de cada hemisferio siguiendo el método

de Klingler^{111,197}. Se desarrolló, no obstante, una metodología original, incluyendo como referencias anatómicas corticales el Giro Precentral como representación de las proyecciones motoras, el Giro Postcentral como referencia de las proyecciones somatosensitivas, y parte del Área Premotora como representación de las proyecciones frontopontinas del Campo Ocular Frontal. **Figura 18.** Así pues, el objetivo de la disección de la cara superolateral fue seguir las proyecciones de estas tres regiones corticales hasta alcanzar la cara externa de la unión diencefalo – mesencefálica en el espesor de la cápsula interna.

En este proyecto, la disección de la cara lateral únicamente permitió la exposición de estructuras profundas telencefálicas, pues las estructuras diencefálicas más relevantes están protegidas lateralmente por la cápsula interna, de forma que su disección se llevó a cabo desde la cara medial.

V.D.1.3 Disección de la cara medial

Tras disecar y exponer la cápsula interna a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica desde la cara lateral de cada hemisferio, y una vez se identificaron las comisuras anterior y posterior como referencias iniciales de la cara medial, el siguiente objetivo de esta disección fue el NST a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Para facilitar este proceso se emplearon distintas referencias anatómicas además de las comisuras anterior y posterior: la unión pontomesencefálica y la Substantia Nigra a nivel ventral, el NR y la pared lateral del tercer ventrículo medialmente, y la cápsula interna a nivel rostral y lateral. **Figura 19.** Una vez descubierto el NST, se disecaron los haces de sustancia blanca estudiados en este trabajo, y para ello se emplearon de nuevo las referencias previamente comentadas, incluyendo en este caso la salida del nervio oculomotor a nivel de la fosa interpeduncular como punto de referencia para la disección de sus componentes intramesencefálicos.

V.D.2 Estudio anatómico analítico

Una vez finalizada la disección tanto del NST como de las estructuras más relevantes que lo rodean (NR, fibras corticoespinales y frontopontinas, lemnisco medial y fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor), se realizó un corte a

nivel de la unión de la cápsula interna con las fibras más ventrales del cuerpo calloso, con el objetivo de trabajar con mayor comodidad. **Figura 20.**

El estudio analítico consistió en el registro de las coordenadas de todas las estructuras estudiadas respecto a un cero en el sistema cartesiano, asignado en este caso al punto medio de la línea intercomisural.

V.D.2.1 Registro de coordenadas

En primer lugar se situó una aguja uniendo ambas comisuras (anterior y posterior), midiéndose la distancia y el punto medio intercomisural, así como las distancias en sentido rostral y caudal desde el MCP hasta las CA y CP respectivamente (0,y,0), para determinar las coordenadas de ambas. **Figura 21.** A continuación se marcaron con una referencia todos los fascículos estudiados (el punto más cercano a la región dorsolateral del NST en el espesor de cada uno de los fascículos implicados en la aparición de efectos secundarios: fibras corticoespinales, lemnisco medial, fibras frontopontinas y porción intramesencefálica del nervio oculomotor). El siguiente paso fue colocar una aguja en cada uno de los puntos previamente señalados, siguiendo una trayectoria perpendicular a la aguja intercomisural. **Figura 22.** Una vez situadas ambas agujas, se tomaron las siguientes medidas:

- Distancia en dirección rostrocaudal desde el punto medio intercomisural hasta el punto en el que la aguja transversal corta a la aguja intercomisural (1).

- Distancia en dirección dorsoventral desde el punto de corte de ambas agujas en la aguja intercomisural hasta la aguja transversal (2).

- Distancia en dirección lateromedial desde el punto de corte de ambas agujas en la aguja transversal hasta el punto escogido (3).

Estas distancias representan las tres coordenadas de cada uno de los puntos, calculadas a partir del punto medio intercomisural, de forma que las x vienen representadas por la distancia número (3), las y por la número (1), y las z por la (2).

V.D.2.2 Coordenadas del NST

Para el NST se tomaron siete puntos para el cálculo de las coordenadas anteriormente descritas. El primero de ellos se colocó en la región dorsolateral del mismo, punto en el que supuestamente la estimulación cerebral profunda es más efectiva para el tratamiento de la sintomatología motora de la EP. Los otros seis puntos se colocaron respectivamente en sus extremos rostral, caudal, dorsal, ventral, medial y lateral, con el objetivo de facilitar su traslación al espacio tridimensional teórico que se desarrollaría más tarde.

Una vez recogidos los puntos se calcularon las coordenadas medias y los diámetros máximos de los núcleos analizados mediante el cálculo de las distancias vectoriales entre los puntos dorsal y ventral (diámetro dorsoventral), rostral y caudal (diámetro rostrocaudal), entre los puntos lateral y medial (diámetro lateromedial). Para el cálculo de estas distancias se empleó la fórmula de la distancia Euclidiana, que mide la distancia vectorial entre dos puntos con coordenadas distintas en un espacio tridimensional: $\sqrt{(x_1-x_2)^2 + (y_1-y_2)^2 + (z_1-z_2)^2}$.

V.D.2.3 Cálculo de las distancias vectoriales

El registro de las coordenadas de todos los puntos descritos se tomó con dos propósitos. En primer lugar poder trasladar los datos obtenidos en esta fase anatómica al espacio tridimensional teórico, y en segundo lugar, descifrar las verdaderas relaciones anatómicas y calcular las distancias existentes entre el NST y las diferentes estructuras que lo rodean, con el objetivo de comprender el porque de la aparición de los efectos secundarios durante la estimulación cerebral profunda, y además encontrar la mejor solución intraoperatoria en el momento de escoger una nueva trayectoria.

Para el cálculo de las distancias existentes entre el NST y las estructuras escogidas (fibras corticoespinales, lemnisco medial, fibras frontopontinas, y fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor), se empleó de nuevo la fórmula de la distancia Euclidiana: $\sqrt{(x_1-x_2)^2 + (y_1-y_2)^2 + (z_1-z_2)^2}$. Para la realización de este cálculo, al NST le fueron asignadas las coordenadas de su región dorsolateral.

V.D.3 Cortes histológicos

Una vez expuestas todas las estructuras anatómicas y calculadas todas las coordenadas desde las caras lateral y medial, se practicaron varios cortes axiales y coronales, paralelos y perpendiculares respectivamente a la línea intercomisural, con el objetivo de confirmar la situación de las diferentes estructuras estudiadas desde un punto de vista bidimensional.

V.E Estudio Clínico

Un total de 22 pacientes con el diagnóstico de EP fueron incluidos en este estudio clínico entre Mayo de 2008 y Octubre de 2009. Todos los casos fueron estudiados y seguidos de forma prospectiva desde su inclusión, llevándose a cabo los mismos protocolos y procedimientos clínicos, de imagen, y quirúrgicos, así como los mismos análisis intra y postoperatorios. Las variables clínicas básicas recogidas fueron la edad y el sexo, así como la existencia o no de mejoría clínica significativa intraoperatoria de los síntomas motores, y los valores para la subescala motora (parte III) del UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) preoperatoria, y postoperatoria (a los seis meses comparando estados de off-medication/off-stimulation vs. off-medication/on-stimulation). En todos los casos se explicó a los enfermos de una forma clara y concisa el tipo de procedimientos a los que iba a ser sometido, así como los posibles problemas que podían ocurrir, firmando a continuación la hoja de Consentimiento Informado.

V.E.1 Planificación Preoperatoria

La planificación preoperatoria se llevó a cabo en todos los casos la noche antes del procedimiento quirúrgico una vez recibidos vía intranet los datos de imagen proporcionados por la Resonancia Magnética.

V.E.1.1 Localización de la diana terapéutica

V.E.1.1.1 Método indirecto clásico (probabilístico)

Para la localización indirecta de la diana en el espesor del NST se emplearon las secuencias axiales 3D potenciadas en T1. Para la correcta

alineación y corrección con el atlas estereotáctico (en este caso el atlas de Schaltenbrand-Wahren) se escogieron cinco puntos: las comisuras anterior y posterior, así como tres puntos escogidos para delimitar la línea media (septum pellucidum, falx cerebri, y acueducto de Silvio). Una vez registrada la secuencia potenciada en T1 con el atlas se asumió el punto medio intercomisural como punto 0 (0,0,0) en el sistema de coordenadas. El plano x viene dado por el plano axial que pasa por la línea media intercomisural, el plano y correspondería al corte sagital que pasa por la línea media, y el plano de las z viene representado por el corte coronal perpendicular a los dos anteriores y que pasa por el punto medio intercomisural. Las coordenadas escogidas para la localización indirecta probabilística de la diana terapéutica en el espesor del NST fueron 12 mm lateral en el plano de las x, 3 mm caudal en el plano de las y, y 4 mm ventral en el plano de las z.

Las coordenadas de todos los puntos estudiados preoperatoriamente y registrados durante los procedimientos quirúrgicos, fueron referenciados respecto al punto medio intercomisural (0,0,0). **Figura 23.**

El punto de entrada se situó en todos los casos anterior a la sutura coronal, y unos 4-5 cm lateral a la línea media, corrigiéndolo cuando fue necesario, con el objetivo de evitar trayectorias que pudieran dañar estructuras vasculares corticales, surcos cerebrales, o que pudieran pasar a través del asta frontal de los ventrículos laterales. **Figura 24.**

V.E.1.1.2 Método indirecto anatómico basado en el NR

Una vez planificados tanto la diana terapéutica como el punto de entrada, se escogió un segundo punto diana basado en referencias anatómicas del propio enfermo, sin tener en cuenta las referencias estereotácticas del atlas de Schaltenbrand-Wahren. Para ello se empleó el conocido como método del NR, que consiste en determinar la posición (en cierto modo también estadística) del NST a partir de una referencia anatómica ‘real’ mucho más cercana al mismo que el punto medio intercomisural.

Para ello se tomaron las instrucciones propuestas por el grupo de Andrade-Souza⁴. A diferencia del NST, el NR es fácilmente reconocible en las

secuencias de resonancia potenciadas en T2, de forma que esta referencia anatómica se puede emplear para localizar el NST de acuerdo con las relaciones espaciales que existen entre la cara dorsal del NST y el NR^{4,167}. El punto escogido en la región dorsolateral del NST se localizó usando las coordenadas 3 mm lateral al punto más lateral del NR en el plano axial como la x, 0 mm respecto al punto más anterior del NR en el plano sagital como la y, y 2 mm inferior respecto al punto más dorsal del NR en el plano coronal como la coordenada z. Las coordenadas de dicho punto (diana anatómica indirecta) se registraron también respecto al punto medio intercomisural, con el objetivo de estandarizar todos los puntos estudiados, y facilitar los cálculos de las distancias y relaciones anatómicas, así como su inyección en el espacio tridimensional teórico. **Figura 25.**

V.E.1.2 Segmentación Anatómica de los Núcleos Subtalámico y Rojo

Una vez escogidos ambas dianas (indirectas probabilística y anatómica), se ajustó la escala de grises, así como brillo y contraste de las secuencias potenciadas en T2 (axial y coronal) con el objetivo de resaltar tanto el NST como el Rojo. Una vez delimitados se realizó una segmentación manual de los mismos trazando los bordes a mano alzada con la finalidad de lograr una reconstrucción volumétrica tridimensional de ambas estructuras.

La reconstrucción volumétrica permitió visualizar de una forma mucho más comprensible la localización de ambas dianas en el espesor del núcleo, y además la relación de cada uno de los puntos registrados durante la cirugía, con dicha estructura. Para ello las segmentaciones volumétricas fueron almacenadas como parte del estudio potenciado en T2. **Figura 26.**

V.E.1.3 Tractografía basada en el Tensor de Difusión

Para la realización de este estudio se localizaron y crearon volúmenes tridimensionales de varios fascículos de sustancia blanca subcorticales implicados en la aparición de efectos secundarios durante la cirugía del NST. Para ello se trazaron las diferentes tractografías basadas en secuencias de difusión. Los fascículos escogidos fueron el haz motor de la cápsula interna, donde las fibras corticoespinales y corticobulbares discurren en una posición anterolateral y ventral respecto al NST; el lemnisco medial que toma una

posición posteromedial respecto al NST, y las proyecciones talamocorticales somatosensitivas que se incorporan a la cápsula interna; las proyecciones frontopontinas del campo ocular frontal que viajan en el brazo anterior de la cápsula interna, que se sitúa anteroventralmente al NST; y las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal a nivel del polo ventral del NR, y que ocupan una posición ventromedial respecto al NST.

En esta vertiente de las secuencias de imagen proporcionadas por la Resonancia, una de las principales decisiones es donde colocar la Región de Interés (ROI) a partir de la cual, un determinado software va a reproducir la proyección de las fibras con las mismas propiedades anisotrópicas que la atraviesan. Otro punto importante es el ajuste de ciertos parámetros de programación como son los rangos de Anisotropía Fraccional y Coeficiente de Difusión Aparente para cada uno de los fascículos^{14,27,37}. En el caso de los fascículos escogidos para este proyecto, y puesto que la segmentación automática magnifica el tamaño de los mismos, los valores de Anisotropía Fraccional se ajustaron con el objetivo de alcanzar una segmentación volumétrica lo más similar posible a la proyección tridimensional de la tractografía original. Para la definición de los fascículos motor, del campo ocular y del lemnisco medial, se empleó la técnica de las dos regiones de interés descrita por Catani et al.³⁶, también conocida como ‘multiple region-of-interest virtual dissection technique’¹²⁸. Este método permite marcar dos regiones de interés en dos áreas distintas por las que pasa el mismo tracto, de forma que el resultado final será una tractografía con las fibras de ese fascículo que pasen por las dos ROIs seleccionadas, eliminando así el posible ‘ruido’ producido por fibras vecinas con las mismas características de difusión en ese punto, pero pertenecientes a otros sistemas subcorticales. En el caso del nervio oculomotor, la tractografía se proyectó a partir de una ROI en su segmento cisternal, donde el nervio es fácilmente identificado en secuencias anatómicas como puede ser el 3D MP-RAGE⁹⁰. **Figura 27.**

V.E.1.3.1 Fibras motoras de la cápsula interna (tractos corticoespinal y corticobulbar)

La primera ROI se ubicó en el pedúnculo cerebral ipsilateral a nivel del mesencéfalo, mientras que la segunda ROI se colocó a nivel del giro Precentral,

donde reside el área motora primaria. Esta segunda ROI permitió evitar la proyección de las fibras procedentes del área premotora, así como de los lóbulos occipital, parietal y temporal⁶³. **Figura 28.** Para evitar la magnificación de la segmentación volumétrica resultante se emplearon cifras de Anisotropía Fraccional de entre 0.55 y 0.70.

V.E.1.3.2 Lemnisco medial y proyección talamocortical (pedúnculo talámico superior)

La tractografía del lemnisco medial y su proyección talamocortical se proyectó entre dos ROIs. La primera se situó a nivel de la parte más alta de la protuberancia, siguiendo las guías propuestas por Yang, et al.²¹², mientras que la segunda se centró en el giro postcentral o área somatosensitiva primaria, considerando de esta forma a las proyecciones sensitivas como el resultado de la unión de un tracto espino y bulbotalámico, y otro talamocortical¹⁴. En la mayor parte de los casos, resultó de gran importancia tener presentes ciertas relaciones anatómicas con el objetivo de alcanzar una mayor precisión de dicha tractografía^{32,35,130}. Los valores de Anisotropía Fraccional variaron en un rango entre 0.50-0.65.

V.E.1.3.3 Proyecciones descendentes del campo ocular frontal (tracto frontopontino)

Puesto que las fibras frontopontinas descendente proyectadas desde el campo ocular frontal, discurren en la región anteromedial del pedúnculo cerebral a nivel del mesencéfalo, este punto fue escogido como la primera ROI. La segunda ROI se situó en el centrum semiovale, a nivel de la región caudal y mesial del giro frontal superior, y parte media del giro frontal medio, que representan el campo ocular frontal o áreas 8 y 9 de Brodmann. En parte, este área cortical es el origen de las fibras que juegan un papel importante en cuanto al control involuntario del movimiento conjugado de los ojos. Los valores de Anisotropía Fraccional variaron entre 0.45 y 0.60.

V.E.1.3.4 Fibras del nervio oculomotor

La única ROI empleada para la tractografía del tercer par craneal se basó en un estudio anatómico (3D-MP-RAGE), escogiendo las fibras a su salida de la unión pontomesencefálica en la cisterna interpeduncular^{90,130}. Los valores de

Anisotropía Fraccional variaron entre 0.15 y 0.35, dependiendo de la calidad del estudio. **Figura 29.**

V.E.1.4 Segmentación de los fascículos implicados

Una vez proyectadas las tractografías de los ocho fascículos mencionados (cuatro para cada lado), estos se convirtieron en volúmenes mediante un proceso de segmentación automática en la estación de planificación, y se fusionaron sobre el estudio anatómico 3D-MP-RAGE como ocho objetos independientes, de modo que en cualquier momento se pudo escoger uno solo de ellos para realizar los cálculos oportunos. La transformación volumétrica de estos tractos se realizó con un patrón de color específico en una gama de grises con la intención de evitar que pudieran ser confundidos con cualquier otra estructura. De esta forma se realizaron cuatro copias del estudio anatómico, una para cada par de fascículos. **Figura 30.**

V.E.1.5 Fusión de las secuencias y envío al Neuronavegador Intraperatorio

Tras realizar todo el procedimiento de tratamiento de las imágenes, localización de las dianas, tractografías y segmentaciones volumétricas, se fusionaron los seis estudios (3D-T1 con coordenadas clásicas, 3D-T2 con coordenadas anatómicas y reconstrucción tridimensional del NST y NR, y cuatro estudios en 3D MP-RAGE con cada par de volúmenes para los tractos escogidos). El estudio de referencia fue el 3D-T1, y sobre este se trabajó a la hora de realizar todos los procedimientos de planificación quirúrgica.

V.E.1.6 Tomografía Axial de corte fino y última fusión

La mañana del procedimiento quirúrgico se atornillaron 5 fiducias en el cráneo del enfermo. Generalmente se colocaron 2 en cada uno de los dados, y una más posterior marcando la línea media. Estas fiducias actúan como referencia para el registro de las imágenes con el volumen craneal del propio enfermo. A continuación se realizó el TAC con 1 mm de espesor de corte. Este TAC debe comprender al menos desde el nasion hasta unos 2 cm por encima del final del cráneo, con el objetivo de englobar todas las fiducias. El TAC se envió directamente mediante conexión de red hasta el Neuronavegador (Medtronic StealthStation ® Treon®), donde se incluye automáticamente en el directorio de

cada enfermo junto con los estudios de Resonancia Magnética, las segmentaciones volumétricas y la planificación.

Gracias a un software específico (Medtronic FrameLink™), se realizó una fusión de todos los estudios de imagen seleccionados para cada enfermo, empleando en este caso el TAC como referencia, pues es dicho estudio el que usamos para el registro. Al TAC se le fusionaron las secuencias 3D-T1 con la planificación clásica, el 3D-T2 con la planificación anatómica y las segmentaciones de los Núcleos Rojo y Subtalámico, y las cuatro secuencias 3D MP-RAGE con los volúmenes para cada par de tractos. **Figura 31.**

V.E.2 Procedimiento quirúrgico

El paciente pasa a la mesa quirúrgica donde se le coloca en una posición lo más cómoda posible tanto para el cirujano como para él, puesto que la mayor parte de la cirugía se lleva a cabo mediante el uso de anestesia loco – regional y sedación ligera en alguna de sus fases. Para ello se empleó un collarín occipitocervical conectado al craneostato, de forma que la bóveda craneal quedó libre.

El primer paso consiste en el corregistro del estudio de imagen de referencia con el volumen craneal del enfermo. Para ello se realiza una reconstrucción tridimensional del TAC de corte fino, y se seleccionan los puntos internos de cada una de las fiducias. A continuación se coloca una cinta elástica de silicona alrededor de la cabeza del enfermo para fijar la referencia externa con 4 sensores ópticos que detectará el Neuronavegador. Esta referencia es fundamental, y es la que va a correlacionar los puntos marcados en las fiducias a partir del TAC, con los puntos que vamos a ir asignando manualmente. Una vez marcados los 5 puntos, en cada una de las fiducias, se calcula la precisión del corregistro, admitiendo como válidos errores inferiores a 0,5 mm en una esfera que incluya al menos todo el volumen craneal. **Figura 32.**

Una vez corregistradas las imágenes, se procede a localizar mediante neuronavegación los puntos de entrada escogidos durante la planificación preoperatoria. Se traza una incisión en forma de herradura en cada uno de los lados, dejando el punto de entrada en el centro de la misma, y se infiltra con

anestesia local todo el recorrido de la incisión. Generalmente también se puede realizar un bloqueo a nivel del nervio supraorbitario.

El primer lado intervenido fue en todos los casos el contralateral al más sintomático, y en el caso de no existir diferencias apreciables entre ambos, se tomó el lado izquierdo de forma rutinaria. Tras la incisión y hemostasia correspondientes, se realizó un agujero de trépano de 14 mm de diámetro alrededor del punto de entrada. Una vez expuesta la duramadre, se abrió en cruz y se rellenó con Tissucol® con el objetivo de minimizar la salida de líquido cefalorraquídeo y entrada de aire, cosa que puede provocar mínimos desplazamientos del volumen encefálico afectando así a la precisión del procedimiento^{7,43,52,124,150,185}. El siguiente paso consistió en atornillar alrededor del trépano la base y la torre de introducción (Stimloc™; NexFrame®). La guía del microelectrodo se introduce entonces inicialmente a través de la trayectoria central de forma que la punta quede 10 mm por encima de la diana clásico calculado mediante el método indirecto probabilístico. El microelectrodo se introduce a continuación de forma que gracias a un micro – introductor manual, se pudo mapear y registrar actividad eléctrica espontánea desde los 10 mm por encima de la diana planificada, a intervalos de 0,5 mm. Dicha actividad se fue registrando en una planilla especialmente diseñada para dicho propósito. Generalmente el NST es la estructura con una actividad eléctrica más potente a lo largo de la trayectoria mapeada. La entrada en el espesor del mismo, suele coincidir con la detección de un rápido incremento de la actividad basal. Este aumento de la actividad se debe a la mayor densidad de neuronas que existen en esta región¹². Una vez detectada la actividad eléctrica característica del NST, el mapeo continuó hasta 2-3 mm por debajo del mismo, con el objetivo de asegurar que la actividad desaparecía, y que era además sustituida por la actividad típica de la Substantia Nigra, que es la estructura ventral al NST. **Figura 33.**

Una vez mapeada y registrada la actividad del NST, se escogió el intervalo en el cual dicha actividad resultó ser más característica del NST, y se realizó una microestimulación de varios puntos separados entre si 0,5 mm en dirección rostrocaudal, dorsoventral y lateromedial respecto al eje del NST. Esta microestimulación se llevó a cabo con el objetivo de asegurar un beneficio clínico

contralateral a bajos umbrales (1-2 mA), y además la tolerabilidad (ausencia de efectos secundarios) a umbrales más altos (3-4 mA). El criterio escogido para la implantación del electrodo definitivo (macroelectrodo), fue el hallazgo de un punto a lo largo de la trayectoria mapeada en el que se obtenga una franca mejoría clínica de la sintomatología motora sin la aparición de efectos secundarios indeseables a umbrales de intensidad de entre 2.5-3 mA. En el caso de cumplirse estas condiciones, el macroelectrodo se fija en dicha trayectoria, dejando el punto escogido entre los polos 3 y 2. Sin embargo, en el caso de la mejoría clínica no apareciera, o no fuera suficientemente resolutive, o que aparecieran efectos secundarios, se cambió la trayectoria (medial, lateral, rostral o caudalmente, de forma empírica en función de los hallazgos obtenidos). En dichos casos el procedimiento de mapeo y estimulación siguió los mismos patrones.

Durante el test de microestimulación, se registraron tanto las coordenadas, como la intensidad empleada para cada punto en el que dicha estimulación provocó la aparición de alguno de los siguientes efectos secundarios: contracciones tónicas en la mitad contralateral del cuerpo, parestesias, además de desviaciones conjugada o no conjugada de la mirada. **Figura 34.** Una vez registradas dichas variables, se mostraron en la pantalla del Neuronavegador los estudios anatómicos con las segmentaciones de las tractografías, marcando los puntos más cercanos a cada uno de los puntos con efectos secundarios indeseables, y se registraron sus coordenadas. Estos puntos representan los ‘casos’, pues con ellos se pretende demostrar que la aparición de efectos secundarios es mayor cuanto menor es la distancia al tracto supuestamente responsable.

Una vez colocado el electrodo definitivo en la diana terapéutica, se registraron también las coordenadas de dicho punto, así como las coordenadas del punto más cercano en el espesor de cada uno de los fascículos estudiados. Estos puntos representarán los ‘controles’, puesto que en ellos, la distancia al fascículo responsable de la aparición de efectos adversos debería ser mayor.

Tras realizar el mismo procedimiento en ambos lados, se indujo una anestesia general y se internalizó la parte extracraneal de los electrodos, conectándolos a un generador subcutáneo a nivel infraclavicular.

V.E.3 Estudio clínico analítico

El estudio analítico se dividió en dos fases, en primer lugar la recogida de datos (coordenadas de todos los puntos estudiados), y en segundo lugar el análisis de los mismos.

V.E.3.1 Registro de coordenadas

Para el registro de las coordenadas de todos los puntos a estudio, se tomó como punto 0 (0,0,0) en el sistema cartesiano el punto medio intercomisural. De esta forma se registraron las coordenadas de las dianas clásica y anatómica, las del punto diana definitivo (mejoría clínica sin efectos secundarios indeseables), las de los puntos estimulados en los que aparecieron efectos secundarios, y por último todas las coordenadas de los puntos en el espesor de los fascículos segmentados, en la región más próxima tanto a la diana definitiva como a aquellos en los que aparecieron efectos secundarios.

V.E.3.1.1 Coordenadas de la diana clásica obtenida mediante el método indirecto probabilístico

Las coordenadas clásicas se calculan de forma estandarizada a partir del atlas de Schaltenbrand-Wahren, de forma que fueron homogéneas para todo paciente. Estas coordenadas representan el punto al que apuntan todas las trayectorias iniciales en esta serie de casos.

V.E.3.1.2 Coordenadas de la diana obtenida mediante el método anatómico indirecto basado en el NR

Para el registro de las coordenadas de la diana anatómica, en primer lugar es necesario asignar el punto 0 al punto medio intercomisural, y el software disponible en la estación de trabajo calcula directamente las mismas, tras haber escogido dicho punto mediante el método del NR (descrito en el subapartado V.E.1.1.2). En este caso, las coordenadas serán lógicamente específicas para cada caso, pues se está empleando un procedimiento anatómico parcialmente

probabilístico, en el que el punto de referencia se escoge en base a la información anatómica proporcionada por las imágenes de Resonancia Magnética potenciadas en T2.

V.E.3.1.3 Coordenadas de la diana terapéutica obtenida tras el mapeo y test de estimulación intraoperatorios

Las coordenadas de la diana terapéutica se definen como aquel punto en el que se obtiene una significativa mejoría de la sintomatología motora sin la aparición de efectos secundarios a umbrales de intensidad aceptables (2.5-3 mA).

V.E.3.1.4 Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en cada uno de los fascículos estudiados ('controles')

Para el registro de las coordenadas de estos puntos se escogió el punto más cercano a la diana terapéutica en el espesor de las segmentaciones volumétricas de todos los fascículos cartografiados (fibras motoras corticoespinales y corticobulbares, lemnisco medial, proyecciones frontopontinas del Campo Ocular Frontal, así como las fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor). El software instalado en el Neuronavegador, también calcula de forma automática dichas coordenadas respecto al punto medio intercomisural, simplemente colocando el cursor en el punto escogido.

V.E.3.1.5 Coordenadas de los puntos en los que la estimulación produzca efectos secundarios

En este caso se van a registrar las coordenadas de todos los puntos a lo largo del trayecto mapeado (a intervalos de 0,5 mm), en los que la microestimulación produjo la aparición de efectos secundarios indeseables.

V.E.3.1.6 Coordenadas del punto más cercano al estimulado en cada uno de los fascículos estudiados con efectos secundarios ('casos')

Estos puntos representan el área en el espesor de cada tracto segmentado, más cercana a los puntos en los que la microestimulación produjo algún tipo de efecto secundario. En este caso se registraron únicamente los puntos dentro de los fascículos específicamente responsables. Por ejemplo, en el caso de aparición de contracciones musculares tónicas tras la microestimulación en un área determinada, se tomaron las coordenadas del punto más cercanas a la

misma en el espesor de la representación volumétrica de las fibras motoras corticoespinales de la cápsula interna.

V.E.3.2 Análisis de la respuesta eléctrica

El análisis de la respuesta eléctrica se realizó en todos los casos en la estación de planificación días después del procedimiento quirúrgico con los datos recogidos. El objetivo de estos análisis fue estudiar la respuesta clínica que apareció tras la estimulación de los puntos mapeados y su relación con las distintas estructuras anatómicas implicadas.

V.E.3.2.1 Inyección de las coordenadas de los puntos con mejor respuesta clínica a la estimulación en la representación volumétrica del NST

En primer lugar se tomaron las coordenadas definitivas de las 44 dianas terapéuticas (1 en cada lado en los 22 casos incluidos en el estudio), inyectándose en el espesor de las representaciones volumétricas de los Núcleos Subtalámicos segmentados para cada enfermo.

Una vez implementados los puntos con mejor respuesta clínica y las reconstrucciones tridimensionales, se llevó a cabo una idealización de esta estructura mediante un software informático (SolidWorks ®). Esta representación informática del NST se dividió en ocho cuadrantes, definidos por los tres ejes principales del núcleo. De esta forma el NST quedó definido por ocho regiones: dorsoanterolateral, dorsoanteromedial, ventroanterolateral, ventroanteromedial, dorsoposterolateral, dorsoposteromedial, ventroposterolateral y ventroposteromedial. A continuación, se definió en cual de estas regiones se alojaba la diana terapéutica en cada caso.

V.E.3.2.2 Cálculo de las distancias vectoriales entre las dianas clásica, anatómica y terapéutica o definitiva

Con el objetivo de definir la precisión tanto del método clásico indirecto (probabilístico) como del método anatómico indirecto (basado en la localización del NR), se midieron las distancias vectoriales entre ambos y el punto en el que se alojó el electrodo definitivo. Como ya se ha definido, este punto se conoce como diana terapéutica, y se refiere al punto en el que el microrregistro es altamente sugestivo de actividad de NST, y la estimulación intraoperatoria

produce una significativa mejoría de la sintomatología motora sin la aparición de efectos secundarios.

La distancia vectorial o Euclidiana se calculó usando la siguiente fórmula: $\sqrt{((x_1-x_2)^2 + (y_1-y_2)^2 + (z_1-z_2)^2)}$, donde las coordenadas de las dianas clásica y anatómica vienen representadas por las coordenadas (x_1, y_1, z_1) , mientras que la diana terapéutica queda representada por las coordenadas (x_2, y_2, z_2) .

V.E.3.2.3 Cálculo de la distancia vectorial y localización relativa de cada estructura respecto al STN. EN AUSENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS

Con la intención de aportar un grupo control en el que la estimulación no produjo efectos secundarios de ningún tipo, y si produjo mejoría clínica, y así realizar un análisis estadístico adecuado, se obtuvieron las distancias vectoriales existentes entre el punto diana terapéutico (x_2, y_2, z_2) para cada par de NST por caso (44 en total), y los puntos más cercanos a cada uno de los 4 fascículos estudiados.

V.E.3.2.3.1 Fibras corticoespinales y corticobulbares motoras a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica

Distancia vectorial $(\sqrt{((x_2-x_{11})^2 + (y_2-y_{11})^2 + (z_2-z_{11})^2)})$ entre el punto estimulado (x_2, y_2, z_2) y el punto más cercano en los tres ejes, en el espesor de la representación volumétrica de las fibras motoras de la cápsula interna a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica (x_{11}, y_{11}, z_{11}) .

V.E.3.2.3.2 Fibras del lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica

Distancia vectorial $(\sqrt{((x_2-x_{12})^2 + (y_2-y_{12})^2 + (z_2-z_{12})^2)})$ entre el punto estimulado (x_2, y_2, z_2) y el punto más cercano en los tres ejes, en el espesor de la representación volumétrica de las fibras del lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica (x_{12}, y_{12}, z_{12}) .

V.E.3.2.3.3 Fibras frontopontinas (FEF) a nivel de la unión diencefalo - mesencefálica

Distancia vectorial $(\sqrt{((x_2-x_{13})^2 + (y_2-y_{13})^2 + (z_2-z_{13})^2)})$ entre el punto estimulado (x_2, y_2, z_2) y el punto más cercano en los tres ejes, en el espesor de la

representación volumétrica de las fibras frontopontinas de la cápsula interna a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica (x_{13}, y_{13}, z_{13}).

V.E.3.2.3.4 Fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (III CN) a nivel de la unión diencefalo - mesencefálica

Distancia vectorial ($\sqrt{((x_2-x_{14})^2 + (y_2-y_{14})^2 + (z_2-z_{14})^2)}$) entre el punto estimulado (x_2, y_2, z_2) y el punto más cercano en los tres ejes, en el espesor de la representación volumétrica de las fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor (x_{14}, y_{14}, z_{14}).

V.E.3.2.4 Cálculo de la distancia vectorial de cada estructura respecto al STN EN PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS:

En este caso se pretendió correlacionar las distancias entre los puntos en los que la estimulación produjo la aparición de alguno de los efectos secundarios estudiados, respecto a los puntos más cercanos en el espesor de cada uno de los fascículos estudiados y segmentados mediante la tractografía basada en el tensor de difusión.

V.E.3.2.4.1 Fibras corticoespinales y corticobulbares motoras a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Contracciones musculares tónicas

Para analizar la posible relación entre la aparición de contracciones musculares tónicas en la mitad contralateral del cuerpo y el punto estimulado responsable, se calculó de nuevo la distancia vectorial ($\sqrt{((x_3-x_4)^2 + (y_3-y_4)^2 + (z_3-z_4)^2)}$) entre el punto estimulado (x_3, y_3, z_3) y el punto más cercano en los tres ejes, en el espesor de la representación volumétrica de las fibras motoras de la cápsula interna (x_4, y_4, z_4). **Figura 35.**

V.E.3.2.4.2 Fibras del lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Parestesias

En el caso de la aparición de parestesias en la mitad contralateral del cuerpo y el punto estimulado responsable, se calculó nuevamente la distancia vectorial ($\sqrt{((x_5-x_6)^2 + (y_5-y_6)^2 + (z_5-z_6)^2)}$) entre el punto estimulado (x_5, y_5, z_5) y el punto más cercano en los tres ejes, en el espesor de la representación volumétrica de las fibras del lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica (x_6, y_6, z_6).

V.E.3.2.4.3 Fibras frontopontinas (Campo Ocular Frontal) a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Desviación conjugada de la mirada

En cuanto a la posible relación existente entre la aparición de una desviación desviada de la mirada y el punto estimulado responsable, se calculó de nuevo la distancia vectorial ($\sqrt{(x_7-x_8)^2 + (y_7-y_8)^2 + (z_7-z_8)^2}$) entre el punto estimulado (x_7, y_7, z_7) y el punto más cercano en los tres ejes, en el espesor de la representación volumétrica de las fibras frontopontinas de la cápsula interna (x_8, y_8, z_8).

V.E.3.2.4.4 Fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (IIICN) a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica. Desviación no conjugada de la mirada

Finalmente, y para analizar la posible relación entre la aparición de una desviación no conjugada de la mirada y el punto estimulado responsable, se obtuvo la distancia vectorial ($\sqrt{(x_9-x_{10})^2 + (y_9-y_{10})^2 + (z_9-z_{10})^2}$) entre el punto estimulado (x_9, y_9, z_9) y el punto más cercano en los tres ejes, en el espesor de la representación volumétrica de las fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor (x_{10}, y_{10}, z_{10}).

V.F Análisis estadístico

Asumiendo una distribución normal, el análisis de la significación estadística entre las diferentes distancias vectoriales calculadas (dianas clásica y anatómica a punto terapéutico, así como entre los puntos con eventos clínicos y los fascículos estudiados) se llevó a cabo mediante el cálculo de la t de student para la comparación de medias de dos variables independientes.

V.G Traslación de los resultados a un espacio tridimensional teórico

La última parte del estudio desarrollado en este proyecto consistió en la creación de un espacio tridimensional virtual con el objetivo de facilitar la comprensión de todos los resultados obtenidos, y representar de forma teórica un atlas estereotáctico tridimensional. Este espacio quedó centrado en un punto medio intercomisural (0,0,0) virtual. Para su realización se empleó el programa Descartes

Web

2.0

(<http://recursostic.educacion.es/descartes/web/DescartesWeb2.0/descrpcionWeb2.0.html>). A partir de este punto 0 se añadieron los tres ejes del espacio (x,y,z). El eje de las y (eje sagital) fue el primero en caracterizarse, trazando un plano que pase por las coordenadas obtenidas para las medias aritméticas de las comisuras anterior y posterior de los 8 especímenes analizados en el estudio anatómico. A continuación se trazaron los ejes para las x y para las z de forma automática, tras determinar que debían ser perpendiculares entre si y respecto el eje de las y, y además debían cruzarse a nivel del punto medio intercomisural. Una vez creado el espacio tridimensional teórico basado en los hallazgos anatómicos, se implementaron ciertos parámetros procedentes tanto del estudio anatómico, como de los estudios de imagen y de respuesta eléctrica.

En primer lugar se añadieron las coordenadas obtenidas para los extremos rostral, caudal, dorsal, ventral, medial y lateral del NST, en los especímenes anatómicos analizados. De esta forma se obtuvo el isocentro del NST, en el que se cruzan las líneas rostrocaudal, dorsoventral y lateromedial. A partir de dicho isocentro se generó una representación volumétrica de los NST de forma teórica basado en la morfología de lente biconvexa y en los puntos y distancias en el análisis anatómico. Una vez implementada en el espacio tridimensional, la representación volumétrica del NST, se añadieron las coordenadas obtenidas para todas las estructuras vecinas estudiadas también tras la disección de los 16 hemisferios cerebrales, con el propósito de apreciar de una forma directa las relaciones entre las mismas en un espacio tridimensional. Así pues se inyectaron las coordenadas de las fibras motoras (corticoespinales y corticobulbares) y frontopontinas de la cápsula interna, del lemnisco medial, y de las fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor. Con esta primera parte, se obtuvo un espacio tridimensional virtual de la unión diencéfalo – mesencefálica basado en los hallazgos anatómicos obtenidos a partir de los cálculos realizados en 8 especímenes cadavéricos.

A continuación se implementaron las coordenadas procedentes de los estudios de imagen, es decir, las coordenadas de las dianas clásica (indirecta probabilística) y anatómica. Para visualizar la relación de estos puntos en el espesor del NST generado mediante el estudio anatómico, se le retiró el color.

Las últimas coordenadas inyectadas en el espacio tridimensional teórico fueron las resultantes del estudio clínico. El estudio de estos puntos permitió un detallado análisis de las respuestas eléctricas generadas en esta región anatómica durante la estimulación cerebral profunda. Así pues se añadieron las coordenadas de todos los puntos estimulados con algún tipo de respuesta clínica: (1) puntos con mejoría de la sintomatología motora sin efectos secundarios (diana terapéutica), (2) puntos en los que la estimulación provocó la aparición de efectos secundarios (parestesias, contracciones musculares tónicas, y/o desviaciones conjugadas y no conjugadas de la mirada); (3) puntos en el espesor de los fascículos estudiados más cercanos a los puntos (1) y a los puntos (2).

Una vez creado este espacio tridimensional anatomo – clínico, se estudiaron detalladamente las relaciones entre todos los puntos implementados, con el objetivo de validar el mismo como paso previo a la creación de un atlas tridimensional estereotáctico.

VII. RESULTADOS

VI.A Estudio anatómico

VI.A.1 Estudio descriptivo

VI.A.1.1 Descripción Superficial

La primera parte de la disección en la cara superolateral de cada hemisferio cerebral consistió en la precisa localización del Surco Central (SC), el Giro Precentral (Área Motora Primaria.- AMP), el Giro Postcentral (Área Somatosensitiva Primaria.- ASSP), así como el córtex del Campo Ocular Frontal, que se localiza en la región dorsal del lóbulo frontal (Giros Frontales Superior e Inferior) en una región situada entre las áreas 4, 6 y 8 de Brodmann. **Figura 36.** Para identificar el SC, AMP y ASSP (lóbulo Central), se siguió el surco cingulado en la cara hemisférica medial, asumiendo que el surco marginal o ascendente del mismo se continúa en la cara lateral del hemisferio cerebral con el surco postcentral, localizando así de una forma sencilla y estandarizada el giro postcentral, surco central y giro precentral de atrás hacia delante. **Figura 37.**

VI.A.1.2 Cara lateral

Una vez expuesta la superficie cortical de cada uno de los fascículos de sustancia blanca escogidos para el estudio (AMP para las proyecciones motoras de la cápsula interna; ASSP para las proyecciones talamocorticales sensitivas; y el Campo Ocular Frontal para las conexiones frontopontinas encargadas de la conjugación de los movimientos oculares), comenzó la disección de fibra blanca.

Los giros Frontal Inferior y Temporal Superior representaron las principales referencias anatómicas para el inicio de la resección de la sustancia gris. Esta primera fase consistente en la retirada de la sustancia gris comenzó desde el fondo del surco hacia la superficie, mostrando así las fibras de asociación cortas o fibras arcuatas en 'U', que conectan giros adyacentes. Tras mostrar las fibras arcuatas, el siguiente paso consistió en retirar las mismas a nivel de los opérculos Frontal (pars orbitalis, pars triangularis y pars opercularis), Parietal (brazos superior e inferior de la circunvolución supramarginal), y Temporal (Giro Temporal Superior). Tras retirar los opérculos, se descubrió el lóbulo de la ínsula, donde prosigue la disección

profunda. Una cuidadosa disección de las fibras arcuatas de los opérculos, permite además de descubrir la ínsula, visualizar y trazar el Fascículo Longitudinal Superior alrededor de la misma. Este tracto en forma de 'C' interconecta los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital entre si.

Tras retirar cuidadosamente la sustancia gris de las circunvoluciones insulares (giros cortos y largos), aparecen en un plano más profundo la cápsula extrema, así como las fibras de los fascículos uncinado y occipitofrontal a nivel del limen insulae. La región más dorsal de la cápsula extrema está formada por una delgada capa de fibras nerviosas que viajan entre las circunvoluciones de la ínsula y los opérculos frontal, parietal y temporal. La región ventral de la cápsula extrema, por su parte, está formada principalmente por fibras de los fascículos uncinado y occipitofrontal. La característica delgadez de esta primera capa de sustancia blanca, requiere su cuidadosa disección para mostrar a continuación el claustrum, especialmente a nivel ventral, donde es más consistente, puesto que a nivel dorsal se va adelgazando y mezclando con la siguiente capa de sustancia blanca, que es la cápsula externa. A nivel dorsal, el claustrum está formado por una capa de sustancia gris adyacente a la corona radiata a nivel de su unión con la cápsula externa. Así pues, una minuciosa disección, permitió demostrar la continuidad existente entre la corona radiata y la cápsula externa. Algunas fibras descendentes desde las áreas corticales escogidas se incorporan a la cápsula externa, sin embargo se desecharon en los siguientes pasos de la disección, pues no son el objeto de nuestro estudio, que sólo incluirá a las fibras que se incorporan a la cápsula interna. **Figura 38.**

La capa más profunda de la cápsula externa muestra cierto grado de unión a la siguiente estructura disecada, el putamen. Este núcleo perteneciente a los conocidos como ganglios de la base, representa la parte más externa del núcleo lenticular, formado por el mismo, y los Globos Pálido Externo e Interno. Tanto el putamen como el pálido externo muestran una textura esponjosa similar, y esto junto con el hecho de que no existe una clara barrera anatómica entre ambos, dificulta su disección de forma aislada, por lo que frecuentemente se resecan al mismo tiempo. Tras ambos, se descubre el globo pálido interno, que posee una consistencia más compacta, y por tanto facilita su identificación. Tras

retirar el complejo lenticular, la cápsula interna queda totalmente expuesta en su cara lateral. Además, durante la resección del pálido interno, se descubre el brazo temporal de la comisura anterior procedente de la cara ventral de los ganglios basales. La comisura anterior forma parte del límite anterior del espacio diencefalo – mesencefálico visto desde su cara lateral. El suelo de esta región quedó expuesto tras resecar completamente la cara más mesial del núcleo lentiforme, y queda definida por el núcleo acumbens en posición rostral, y el ansa lenticularis saliendo desde el pálido externo en posición caudal. El tracto óptico forman la capa más externa del suelo de este espacio. La parte más dorsal o ‘techo’ de este espacio virtual en la cara lateral se reconoció fácilmente como un manojo de fibras dispuestas en abanico, y formado por la unión de la cápsula interna, con los pedúnculos talámicos y las proyecciones frontales y parietales del cuerpo calloso, formando una línea en forma de ‘C’. Las fibras callosas occipitales y la cola del stratum sagittale forman la pared posterior de la pieza final en la cara lateral. Este stratum sagittale queda definido por el brazo temporo – occipital de la comisura anterior, las fibras más caudales del fascículo occipitofrontal y fibras pertenecientes al pedúnculo talámico posterior (incluyendo a las radiaciones ópticas). **Figura 39.**

VI.A.1.3 Cara medial

A nivel de la cara mesial del encéfalo, la disección se dividió en dos fases principalmente: en primer lugar se llevó a cabo la disección de la unión diencefalo – mesencefálica, y a continuación se realizó el trabajo de disección de fibra blanca propiamente dicho.

VI.A.1.3.1 Unión Diencefalo – Mesencefálica

El tremendo desarrollo filogenético de la región telencefálica del prosencéfalo en el cerebro humano ha ido escondiendo progresivamente el diencefalo entre ambos hemisferios cerebrales, de forma que no se puede apreciar desde la cara lateral. Esta estructura, así como el mesencéfalo adyacente tan solo pueden ser vistas desde su cara basal cuando se realiza un corte a nivel de la unión pontomesencefálica, y desde la cara medial cuando se realiza un corte a nivel de la fisura interhemisférica. La principal referencia anatómica tras

realizar ambos cortes desde la cara medial es el cuerpo mamilar. Esta estructura marcará la referencia anterior de la unión diencefalo – mesencefálica. El resto de referencias anatómicas externas las encontramos descritas en la figura 19.

Figura 19.

La disección comenzó trazando una línea curva virtual entre el cuerpo mamilar y el acueducto mesencefálico (acueducto de Silvio) a lo largo del suelo del tercer ventrículo, separando así de forma externa y grosera las zonas que corresponderían a la región mesencefálica (por debajo de esta línea) y las que lo harían a la región diencefálica (por encima de la misma). A continuación se trazó una fenestración a nivel de la cara mesencefálica. Los límites anatómicos de esta ventana abierta artificialmente fueron el suelo del tercer ventrículo a nivel superior, la unión pontomesencefálica a nivel inferior, la sustancia gris periacueductal por detrás, y la fosa interpeduncular a nivel rostral. El trabajo de disección mesencefálico propiamente dicho comenzó retirando una delgada capa de sustancia blanca, teóricamente compuesta por fibras entrecruzadas de los tractos rubroreticular, tecto y rubroespinales, a nivel de los colículos superiores, y el fascículo longitudinal medial y ciertas fibras pertenecientes a la decusación de los pedúnculos cerebelosos superiores en la línea media a nivel de los colículos inferiores. Tras completar esta primera fase, empezamos a visualizar la cara más mesial de la porción mesencefálica del NR con las fibras intrarrubrales del nervio oculomotor en su polo caudal. **Figura 40.** Se supone que la invasión de estas fibras por el campo eléctrico generado durante la estimulación del NST, es la responsable de la desviación no conjugada de la mirada que aparece en ciertos casos como efecto adverso. En esta misma fase, pudimos distinguir un área de sustancia gris a nivel dorsal, correspondiente a la sustancia gris periacueductal y al núcleo del recién comentado nervio motor ocular común o tercer par craneal. El siguiente paso a nivel intramesencefálico consistió en la cuidadosa disección del polo mesencefálico del NR entre la fibras intrarrubrales del tercer par craneal y el suelo del tercer ventrículo. Este núcleo se encuentra rodeado por una delgada cápsula, cuya identificación es fundamental bajo la visión del microscopio, pues sirve de referencia anatómica para no perder el plano del mismo. Durante esta meticulosa disección del NR, se puede apreciar a nivel rostral un área oscura que corresponde a la Substantia Nigra. Esta estructura

anatómica descansa sobre el mesencéfalo, inmediatamente dorsal a los pedúnculos cerebrales, y en una posición anteromedial respecto a la sustancia blanca formada por el lemnisco medial, el fascículo trigeminotalámico y el sistema anterolateral. La Substantia Nigra está dividida en una región medial (pars reticulata) y una región lateral (pars compacta). Esta estructura representa el núcleo más grande de los encontrados a nivel mesencefálico, pero su consistencia granular no permitió una adecuada disección del misma. A nivel mesencefálico, la Substantia Nigra sigue una dirección antero – posterior, caudo – craneal, y medio – lateral, desde su parte más caudal a nivel del mesencéfalo, hasta la unión diencefalo – mesencefálica, en la cara ventral del NST.

Una vez expuestas y descritas las estructuras más relevantes a nivel mesencefálico, la disección diencefálica comienza justo por encima de la línea trazada a lo largo del suelo del tercer ventrículo, exactamente en su polo anterior, a nivel del cuerpo mamilar. El hipotálamo es la primera estructura que se reconoce en esta región, y por tanto fue disecado en primer lugar. La columna anterior del fórnix desciende hasta alcanzar la cara anterolateral del cuerpo mamilar cruzando el espesor del hipotálamo, y es fácilmente disecada en sentido ascendente. Los núcleos hipotalámicos se dividen en los grupos medial y lateral mediante una plano sagital imaginario trazado a nivel de la columna anterior del fórnix, de modo que durante la exposición de dicha estructura postcomisural, los núcleos medial preóptico, supraóptico, paraventricular, anterior y supraquiasmático, que encontramos mediales al plano sagital descrito, y entre la lámina terminalis y el tracto mamilotalámico, fueron fácilmente retirados. El siguiente paso de esta disección diencefálica consistió en la exposición del principal fascículo mamilofugal desde su origen en el cuerpo mamilar. Este tracto de sustancia blanca perteneciente al circuito de Papez (sistema límbico) se puede dividir en dos: por un lado el de mayor grosor o tracto mamilotalámico que se dirige en sentido ascendente en el espesor del tálamo, hasta alcanzar el núcleo anterior del mismo; abandonando el cuerpo mamilar en su región más dorsal y posterior se pudo observar parcialmente el tracto mamilotegmental en estrecha relación con la porción rostral del polo diencefálico del NR, que se dirige a los núcleos tegmentales dorsal y ventral del mesencéfalo. Durante esta disección se retiró el área correspondiente a los núcleos Dorsomedial,

Ventromedial, Arcuato (infundibular), Mamilar Medial y Posterior del Hipotálamo, exponiendo el polo diencefálico del NR. **Figura 41.**

Siguiendo este plano parasagital virtual trazado a nivel de la columna anterior del fórnix, el siguiente paso consistió en la disección de los núcleos talámicos empleando la comisura intertalámica como referencia anatómica. Durante este procedimiento, el objetivo inicial fue mantener íntegros los núcleos anterior y Ventroposterolateral talámicos. El grupo nuclear anterior del tálamo es la principal estación del tracto mamilotalámico y por tanto de forma indirecta del fórnix, desde donde se envían ciertas conexiones hacia el giro cingulado en la cara medial del hemisferio, cerrando así el circuito de Papez perteneciente al sistema límbico. El núcleo ventroposterolateral del tálamo es la estación en la que hacen sinapsis las fibras procedentes del lemnisco medial y tracto trigeminotalámico, para enviar sus proyecciones hacia el área somatosensitiva primaria a través de la región más dorsal del pedúnculo talámico superior. Durante la resección de los grupos nucleares dorsomedial y de la línea media siguiendo el plano ofrecido por la comisura intertalámica, fue relativamente sencilla la disección de un grupo de fibras que seguían una dirección rostrocaudal. Esta estructura se conoce como lámina medular interna, y divide el tálamo en tres masas nucleares principales: anterior, medial y lateral. La lámina medular interna sigue un plano más o menos paralelo en el plano axial a la línea intercomisural. **Figura 42.** Tras retirar la región rostral, el grupo anterior de núcleos talámicos queda expuesto. Esta masa celular actúa como una importante estación de paso en el circuito límbico. La información le llega a través del tracto mamilotalámico, y es proyectada hacia el cíngulo a través de fibras que viajan en el pedúnculo talámico anterior.

El siguiente paso de la disección consistió en la exposición de la cápsula interna (límite lateral del diencefalo) y del núcleo ventroposterolateral talámico, junto con su principal sistema aferente, que es el lemnisco medial. Para este propósito se siguió una dirección mediolateral, tomando como referencia la comisura intertalámica, resecando de esta forma las partes media y posterior de la lámina medular interna, y un grupo de núcleos talámicos integrados por el dorsal lateral, dorsal posterior, ventral lateral, y ventral anterior. La última

estructura, que a veces es difícil de distinguir debido a su pequeño espesor, es una lámina de sustancia gris que separa el resto de núcleos talámicos de la cápsula interna, y que se conoce como núcleo reticular del tálamo. A continuación, la cápsula interna suele ser fácilmente identificable, pues se trata de un manojo de fibras nerviosas realmente compacto que sigue una dirección craneocaudal en posición lateral respecto al tálamo. **Figura 43.** Este es el punto en el que se supone que se generan las conocidas contracciones musculares tónicas cuando el campo eléctrico generado sobre el NST invade las fibras más mesiales.

Una vez expuesto el límite lateral diencefálico (cápsula interna), los siguientes objetivos fueron los núcleos laterales hipotalámicos, para así poder descubrir la cara dorsal y rostral del NST. El grupo de núcleos laterales del hipotálamo quedan ubicados entre la cápsula interna por su cara lateral, y una línea virtual trazada entre el tracto mamilotalámico y la columna postcomisural del fórnix. Una vez cuidadosamente resecados estos núcleos, las fibras anteromediales de la cápsula interna (parte del conocido como brazo anterior de la misma) quedaron claramente expuestas en un plano ligeramente dorsal a su incorporación al pedúnculo cerebral. En el espesor de este tracto antero mesial, destacan las fibras frontopontinas, y por lo tanto entre ellas las proyecciones descendentes del Campo Ocular Frontal. **Figura 44.** Se ha especulado que la invasión de esta región de fibras por parte del campo eléctrico generado en estimulación cerebral profunda es responsable de la aparición de una desviación conjugada de la mirada.

El último paso de la disección a nivel del diencefalo fue la exposición del Subtálamo, principalmente formado por el NST y varios fascículos de sustancia blanca (ansa y fasciculus lenticularis). El objetivo principal de la disección fue la exposición precisa de la región dorsal del NST, el cual se encuentra localizado en la porción ventral del diencefalo completamente rodeado por distintos tractos de sustancia blanca, por lo que para llevar a cabo su disección fue necesario un profundo estudio de los mismos. Tanto el ansa como el fasciculus lenticularis conectan diferentes estructuras de los ganglios de la base, y a este nivel también son conocidos como los Campos de Forel (H, H1 y H2). El fasciculus lenticularis

(H2) sirve las conexiones entre el núcleo ventrolateral del tálamo y el Globo Pálido Interno atravesando la cápsula interna. El ansa lenticularis conecta los núcleos centromedial y anteroventral del tálamo con el Globo Pálido Externo. Desde su origen en este núcleo perteneciente a los ganglios de la base, el ansa lenticularis traza una curva alrededor de la superficie de la parte más caudal de la cápsula interna para entonces unirse ya a nivel diencefálico al fasciculus lenticularis. Una vez se unen el ansa y el fasciculus lenticularis (H2), el fascículo resultante se conoce con el nombre de fascículo talámico (H1). La Zona Incerta es una área de sustancia gris alargada en sentido horizontal, justo por debajo del tálamo, y que separa el fascículo talámico (H1) del lenticular (H2). **Figura 45.**

La mejor forma para descubrir el NST consiste en seguir la superficie dorsal del NR en dirección lateral. Como previamente el tálamo había sido resecado prácticamente en su totalidad, se puede apreciar un tracto de sustancia blanca liso y brillante que sigue una dirección craneocaudal y se arquea en dirección lateral entre ambas caras dorsales de los Núcleos Subtalámico y Rojo. Esta estructura de sustancia blanca se conoce como fascículo talámico (H1), y es fácilmente disecada pues estaba conectada a varias regiones talámicas previamente resecadas. Su disección facilita la delimitación del espacio existente entre ambos núcleos (rojo y subtalámico). Tras retirar por completo el Campo H1 de Forel, aparece una estructura más oscura que corresponde a la Zona Incerta. En este punto es muy importante continuar la disección de una forma especialmente cuidadosa pues el plano entre la Zona Incerta y la superficie dorsal del NST puede pasar inadvertido. Tras retirar la Zona Incerta apareció en todos los casos un fascículo de sustancia blanca muy delgado que atraviesa la cápsula interna en dirección al globo pálido. Este tracto corresponde al fasciculus lenticularis. Una vez resecada esta última estructura, se vislumbra la superficie dorsal del NST como una estructura lisa convexa, íntimamente relacionada con la cara medial de la cápsula interna. **Figura 46.**

El NR queda en situación medial respecto al NST, sólo separados por una fina capa de sustancia blanca formada por las radiaciones frontales del NR (conexiones corticorubrales), que se acaban uniendo a la cápsula interna a este nivel. Durante la disección de la cara dorsal del NR en el cuadrante posterolateral

aparece una estructura fibrosa que sigue una dirección anteroposterior y mediolateral para penetrar en la región posterolateral del tálamo. Esta fue la última estructura estudiada, y hace referencia al Lemnisco Medial. **Figura 46.** Se asume que la invasión de esta estructura por parte del campo eléctrico generado durante la estimulación del NST, se postula como la responsable de la aparición de las conocidas parestesias en la mitad contralateral del cuerpo.

VI.A.1.3.2 Disección de fibra blanca desde la cara medial

La disección roma comienza retirando el córtex a nivel de los surcos calloso y cingulado, delimitando y exponiendo de esta forma las fibras del cíngulo. Tras exponer esta estructura subcortical, es más fácil apreciar sobre la superficie cortical del cuerpo calloso el vestigio del hipocampo, también conocido como indusium griseum. Esta estructura de sustancia gris, así como los tractos de sustancia blanca asociados (estrías longitudinales medial y lateral) son fácilmente despegadas del cuerpo calloso, permitiendo así apreciar la dirección transversal de sus fibras. El cíngulo está bastante bien definido en su cara más rostral, justo adyacente a la rodilla y rostrum del cuerpo calloso. La disección de esta zona también debe llevarse a cabo de forma especialmente cuidadosa con el objetivo de respetar importantes estructuras pertenecientes al sistema límbico. Esta área, denominada el polo cingular por el Profesor Yasargil, muestra importantes conexiones relacionadas con las funciones emocionales y visceromotoras del cerebro humano. Siguiendo la disección en sentido caudal, el cíngulo se va haciendo más afilado, y su correcta delineación se hace más compleja, pues un gran número de fibras se entremezclan con las fibras procedentes del área precuneal. Antes de disecar el cíngulo por completo, se resecaron las áreas corticales y sus respectivos fascículos de sustancia blanca subyacentes. Esta maniobra se realizó con especial cuidado a nivel del lóbulo paracentral y del área premotora del giro frontal medial, pues aquí se encuentra la expresión cortical de los tractos estudiados en este proyecto. Tras reseca las fibras arcuatas (primeras fibras de asociación cortas), y una vez expuesta la sustancia blanca profunda (fibras supracallosas y corona radiata) desde la cara medial, el cíngulo se puede acabar de disecar por completo de una forma más fácil y cómoda, pues ya no hay ninguna estructura cortical que limite su

resección. Esta maniobra se llevó a cabo desde el área subcallosa hacia la parte más posterior a nivel del esplenio (istmo del cíngulo). **Figura 47.**

A continuación se realizó un corte longitudinal paralelo a la línea media, y sobre las fibras paramediales del cuerpo calloso en posición lateral respecto al fórnix ipsilateral, de forma que se mantuvo la relación entre el fórnix y los núcleos del tálamo (núcleos anterior, ventroposterolateral y pulvinar). Una referencia anatómica importante para llevar a cabo esta maniobra sin dañar estructuras vecinas como son el fórnix y el núcleo caudado, es el foramen interventricular, que conecta ese ventrículo lateral con el tercero. El corte comienza a nivel del esplenio del cuerpo calloso, siguiendo en dirección rostral hasta alcanzar el rostrum. Tras resecar la porción paramedial del cuerpo calloso, se retiró en bloque el septum pellucidum con el objetivo de mostrar el interior del ventrículo lateral.

Tras haber alcanzado esta perspectiva del interior del ventrículo lateral, se resecaron la tela y el plexo coroideo, quedando el fórnix y crus fornicis intactos sobre la cara dorsal de los previamente disecados núcleos talámicos. A través de esta ventana, la cabeza, cuerpo y cola del núcleo caudado son fácilmente reconocibles. El caudado fue la siguiente estructura en ser disecada con el objetivo de identificar la cara medial de la cápsula interna. La stria terminalis marca el límite entre el tálamo y el núcleo caudado en el suelo del cuerpo del ventrículo lateral, y es la referencia anatómica a partir de la cual las radiaciones o pedúnculos talámicos aparecen laterales respecto al núcleo caudado. Este núcleo muestra una textura esponjosa muy similar a la del putamen, por lo que su resección se llevó a cabo mediante el sistema de aspiración. A medida que se iba retirando el caudado de su posición, fueron apareciendo unos paquetes de fibras blancas que se incorporaban a la cápsula interna y proyectaban hacia el córtex. **Figura 48.** Estas fibras que conectan el tálamo con la corteza cerebral se conocen como pedúnculos o radiaciones talámicas. Con una intención meramente descriptiva, estos pedúnculos se han dividido en cuatro partes: anterior, superior, posterior e inferior. Estas radiaciones se incorporan a la cápsula interna a nivel de la rodilla, y brazos anterior y posterior, para acabar mezclándose con el resto de fibras a nivel de la

corona radiata. Estas fibras se encontraron especialmente bien definidas y empaquetadas en esbeltos tractos fibrosos a nivel del pedúnculo talámico superior, que, entre otras, transmite la información sensitiva procedente del núcleo ventroposterolateral del tálamo y lemnisco medial hacia el área primaria somatosensitiva en el giro postcentral.

Tras exponer la cápsula interna desde la cara medial, la última etapa de esta disección consistió en retirar el epéndimo ventricular hasta el punto en el que sus proyecciones en la corona radiata se entremezclan con las radiaciones del cuerpo calloso, con el objetivo de exponer la dirección real de las mismas. Esta maniobra ofreció una precisa idea tridimensional de esta relevante estructura. Las fibras de proyección (corona radiata) se entrecruzan con las comisurales (cuerpo calloso), a este nivel, y es por ello que se procedió a separarlas con delicadeza, intentando no forzarlas. Una vez la corona radiata quedó totalmente libre y expuesta, y tras haber marcado las fibras descendentes y ascendentes a cada uno de los tres territorios corticales escogidos, se seccionó la pieza siguiendo un corte supracaloso paralelo al cíngulo (a nivel de lo que sería el surco calloso), con el objetivo de delimitar la pieza final. **Figura 49.**

VI.A.2 Cálculos analíticos de las estructuras expuestas

VI.A.2.1 Coordenadas de los fascículos disecados en la unión diencefalo – mesencefálica

Las coordenadas (x,y,z) de todos los fascículos implicados quedan reflejadas en las **Tablas 1-4** del anexo.

VI.A.2.2 Coordenadas del NST

Las coordenadas para la región dorsolateral en el espesor de los 16 NST disecados se muestran en detalle en la **Tabla 5**. Las coordenadas medias calculadas fueron: $\pm 10,65$ en el eje de las x, $-1,875$ en el eje de las y, y $-2,59$ en el eje de las z.

En cuanto a los bordes que delimitaron los 16 NST estudiados, las coordenadas medias fueron las siguientes:

- ($\pm 9,75$; $-1,25$; $-3,25$), para el límite rostral. **Tabla 6;**
- ($\pm 12,25$; $-9,25$; $-6,5$), para el límite caudal. **Tabla 7;**

- ($\pm 10,5$; -5,75; -3,75), para el límite dorsal. **Tabla 8**;
- ($\pm 11,75$; -4,25; -6,25), para el límite ventral. **Tabla 9**;
- ($\pm 8,5$; -6; -6,5), para el límite medial. **Tabla 10**;
- (± 14 ; -4; -3,5), para el límite lateral. **Tabla 11**;

El cálculo de las distancias vectoriales entre los coordenadas de los 6 límites recién comentados permitió obtener los diámetros medios de los 16 NST disecados. Los resultados fueron: 9,12mm [7,91-10,45] de diámetro rostrocaudal; 3,44mm [1,87-5,5] de diámetro dorsoventral; y 6,65mm [5,05-8,29] de diámetro lateromedial.

VI.A.2.3 Distancias vectoriales entre los diferentes puntos escogidos

Las distancias medias entre el punto más dorsolateral en el espesor del NST y las fibras motoras de la cápsula interna, lemnisco medial, proyecciones frontopontinas, y fibras intramesencefálicas del tercer par craneal fueron 6,94mm [5,59-8,25], 5,38mm [3,67-7,18], 4,41mm [3,35-5,79], y 13,00mm [11,61-14,35], respectivamente. **Tablas 12-15**.

VI.A.3 Cortes histológicos

Una vez disecadas y estudiadas las piezas, se realizaron varias secciones axiales y coronales con el objetivo de validar la localización de las diferentes estructuras analizadas mediante el gold estándar que siguen siendo los cortes histológicos. Se alcanzó una gran precisión en la correlación macroscópica entre la disección tridimensional y dichos cortes bidimensionales. **Figura 50**.

VI.B Estudio Clínico

Finalmente se incluyeron en el estudio los resultados obtenidos del análisis de los hallazgos clínicos, quirúrgicos y de imagen de un total de 22 enfermos con el diagnóstico de EP sometidos a cirugía de Estimulación Cerebral Profunda.

La serie resultó compuesta por 9 mujeres y 13 varones (1:1.4) con una edad media de 62.5 ± 8.5 años. El seguimiento postoperatorio medio quedó

establecido en 10 meses. Los principales síntomas motores presentes en estos 22 enfermos en el momento de la inclusión en el estudio fueron rigidez, temblor y bradicinesia. Los valores medios para la subescala motora (parte III) del UPDRS la mañana de la cirugía (off-medication/off-stimulation) fueron 13.1 ± 2.8 , valores que se redujeron sustancialmente hasta los 5.6 ± 3.4 estimados seis meses tras el procedimiento quirúrgico (off-medication/on-stimulation). La reducción relativa media quedó establecida en un 57%.

VI.B.1 Planificación Preoperatoria

Todos los estudios de imagen fueron llevados a cabo sin incidencias (con o sin sedación) la tarde previa al procedimiento quirúrgico. Las imágenes en formato DICOM de todos los enfermos incluidos en el estudio se enviaron vía intranet a la estación de planificación quirúrgica situada en las instalaciones del Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valencia. **Figura 51.**

VI.B.1.1 Localización de la diana terapéutica

VI.B.1.1.1 Método indirecto clásico (probabilístico)

Para la definición probabilística indirecta de la diana terapéutica se empleó como estudio de imagen anatómico una secuencia 3D potenciada en T1 y adquirida mediante 124 cortes axiales. La calibración de los ejes la llevaron siempre a cabo al menos dos observadores independientes, sin errores de precisión apreciables. Para dicha calibración se emplearon en todos los casos la superficie dorsal de la comisura anterior y la superficie ventral de la comisura posterior, así como un punto lo más centrado posible en el septo interventricular, otro en el espesor del falx, y un tercer punto en el límite dorsal del acueducto de Silvio. Tras esta asignación manual de los puntos, el resto del proceso de calibración y correregistro se realizó de forma automática mediante el software empleado, de forma que el atlas de Schaltenbrand – Wahren digitalizado se solapó sobre cada uno de los estudios de imagen. La distancia media intercomisural (\pm desviación estándar) fue 27.1 ± 1.5 mm.

Las coordenadas empleadas para la definición de la diana clásica (región dorsolateral del NST) fueron (12,-3,-4) para el lado derecho, y (-12,-3,-4) para el

lado izquierdo. El estudio recién modificado junto con la calibración y las coordenadas del punto diana clásico indirecto probabilístico se salvó de forma independiente y en formato DICOM con el nombre 'T1_Basic Study'. **Figura 52.**

VI.B.1.1.2 Método indirecto anatómico basado en el NR

El NR se identificó fácilmente en las 22 secuencias potenciadas en T2 para cada uno de los enfermos incluidos en el estudio. Una vez delimitada dicha estructura en los tres planos del espacio, se aplicó la metodología propuesta por Andrade-Souza et al.⁴, quedando así definida la 'diana anatómica' a cada lado de la línea media en la unión diencefalo – mesencefálica.

VI.B.1.2 Segmentación Anatómica de los Núcleos Subtalámico y Rojo

Tras definir la posición del NST y las coordenadas del punto diana mediante la localización del NR en el espesor de la unión diencefalo – mesencefálica, la delimitación y posterior segmentación de ambas estructuras se llevó a cabo en los 22 casos. Una vez reconstruidos tridimensionalmente los núcleos de los 22 pacientes incluidos en el estudio, e implementados sobre las secuencias de Resonancia Magnética potenciadas en T2, se comprobaron diferentes referencias anatómicas macroscópicas con el objetivo de definir la precisión de las segmentaciones, concluyendo que las mismas alcanzaron suficiente precisión. Este estudio con los volúmenes de ambos núcleos y las coordenadas del punto diana anatómico se salvó en formato DICOM como una secuencia independiente con el nombre 'T2_Red & Subthalamic Nuclei'. **Figura 53.**

VI.B.1.3 Tractografía basada en el Tensor de Difusión

La tractografía basada en las secuencias de difusión se realizó en el 100% de los casos sin mayores problemas técnicos, alcanzándose una adecuada precisión en todos los casos. Así pues se registraron 4 fascículos de sustancia blanca a cada lado para cada uno de los enfermos (fibras corticoespinales procedentes del área motora primaria, lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica, proyecciones descendentes frontopontinas procedentes del campo ocular frontal, y segmentos intra y extraaxiales del nervio oculomotor). **Figura 54.**

Las estructuras recién trazadas en la estación de planificación se corrigieron sobre el estudio anatómico 3D MP-RAGE para su posterior fusión con el resto de secuencias.

VI.B.1.3.1 Fibras motoras de la cápsula interna (tractos corticoespinal y corticobulbar)

El componente corticoespinal motor de la cápsula interna incluyó todas las fibras localizadas entre el área motora primaria y el pedúnculo cerebral en la porción basal del mesencéfalo. **Figura 55.** Se aceptó 0.66 (± 0.07) como valor adecuado de anisotropía fraccional media para el 'tracking' de este fascículo, debido a su dirección craneocaudal relativamente constante durante todo su recorrido. En la unión diencefalo - mesencefálica, las fibras corticoespinales motoras aparecieron en todos los casos en el espesor del pedúnculo cerebral, y en situación lateroventral respecto al NST. **Figura 56.**

VI.B.1.3.2 Lemnisco medial y proyección talamocortical (pedúnculo talámico superior)

Para cartografiar las fibras del lemnisco medial, se emplearon valores medios de anisotropía fraccional de 0.58 (± 0.05). Estrictamente tan solo hubiera sido necesario trazar las fibras del componente espinotalámico, fácilmente identificable a nivel de la región dorsal de la protuberancia para definir la región de interés. No obstante, y con fines ilustrativos, también se trazó su proyección talamocortical a partir del núcleo ventroposterolateral del tálamo, que alcanza el área somatosensitiva primaria a través de la radiación talámica superior. Así pues las fibras de este tracto sensitivo se localizaron a nivel de la unión diencefalo - mesencefálica en una posición posteromedial respecto al NST. **Figura 57.**

VI.B.1.3.3 Proyecciones descendentes del campo ocular frontal (tracto frontopontino)

Las fibras frontopontinas procedentes del Campo Ocular Frontal, aunque fundamentalmente craneocaudales, tienen una primera porción con cierta dirección horizontal hasta que finalmente se incorporan al brazo anterior de la cápsula interna. Esta es la razón por la cual los valores de anisotropía fraccional oscilaron alrededor de 0.51 (± 0.04). Tras incorporarse al brazo anterior de la cápsula interna, alcanzan el pedúnculo cerebral, donde ocupan una posición anteromedial respecto a la región dorsolateral del NST. **Figura 58.**

VI.B.1.3.4 Fibras del nervio oculomotor

Las fibras del tercer par craneal se originan a nivel de su núcleo, que se encuentra en la región dorsal del tegmento mesencefálico. Desde ahí, sus fibras siguen una dirección ligeramente caudocraneal y fundamentalmente dorsoventral. En su recorrido intramesencefálico, estas fibras establecen diferentes relaciones anatómicas con estructuras como el polo mesencefálico del NR, o las fibras ascendentes del pedúnculo cerebeloso superior. Una vez abandonan su recorrido intraaxial, emergen al espacio subaracnoideo a nivel de la fosa interpeduncular, desde donde se dirigen hacia el seno cavernoso para finalmente alcanzar su objetivo a nivel de la órbita. Este recorrido con varios cambios de dirección y estrechas relaciones con otras estructuras, junto con su pequeño espesor, hacen que el valor medio de anisotropía fraccional requerido sea de 0.22 (± 0.03). Las fibras del nervio oculomotor se trazaron con gran precisión colocando la región de interés siguiendo únicamente referencias anatómicas a nivel de la cisterna interpeduncular. En 4 de los 22 casos (18.2%), se pudieron trazar las fibras de ambos lados mediante una sola región de interés unilateral, probablemente debido a las conexiones cruzadas de estas estructuras. En todos los casos se obtuvieron fibras intramesencefálicas a nivel del polo ventral del NR. **Figura 59.**

VI.B.1.4 Segmentación de los fascículos implicados

Tras trazar las tractografías de los cuatro pares de fascículos estudiados e implementar la segmentación automática de los mismos sobre el estudio anatómico, se guardaron cuatro estudios de imagen en formato DICOM con los siguientes nombres: '3D MP-RAGE_motor pathways', '3D MP-RAGE_medial lemniscus', '3D MP-RAGE_frontal eye field projections', y '3D MP-RAGE_oculomotor nerve', correspondientes a los estudios con las proyecciones corticoespinales descendentes del área motora primaria, las fibras del lemnisco medial, las conexiones frontopontinas del campo ocular frontal y las fibras de los nervios oculomotores respectivamente.

VI.B.1.5 Fusión de las secuencias y envío al Neuronavegador Intraoperatorio

La fusión semiautomática de los seis estudios elaborados previamente ('T1_Basic Study', 'T2_Red & Subthalamic Nuclei', '3D MP-RAGE_motor pathways', '3D MP-RAGE_medial lemniscus', '3D MP-RAGE_frontal eye field projections', y '3D MP-RAGE_oculomotor nerve') se llevó a cabo con gran precisión.

Una vez fusionados los estudios de imagen en formato DICOM se enviaron mediante una conexión de red al Neuronavegador intraoperatorio, recibándose en dicha estación sin incidencias.

VI.B.1.6 Tomografía Axial de corte fino y última fusión

La mañana del procedimiento quirúrgico, y previamente al mismo, el paciente fue sometido a la última prueba de imagen. Para ello se colocaron en todos los casos las 5 fiducias de acero externas atornilladas al cráneo bajo anestesia local. **Figura 60.** Tras la realización del TAC de corte fino y su envío al Neuronavegador, se llevó a cabo la última fusión entre los seis estudios de Resonancia Magnética y dicho TAC, empleando como estudio de referencia esta última prueba, alcanzándose una gran precisión en todos los casos mediante el procedimiento de fusión automática.

VI.B.2 Procedimiento quirúrgico

Una vez situado el paciente cómodamente en la mesa quirúrgica se procedió al corregistro de las fiducias externas con el TAC de corte fino, alcanzándose márgenes de precisión media de 0.4 mm en el interior de una esfera que de sobra incluyó en todos los casos el volumen craneal.

En los 22 casos se detectó actividad eléctrica espontánea sugestiva del NST, por lo que en ninguno de los casos los fármacos empleados para la sedación del enfermo parecieron interferir sobre dicha actividad. Se llevaron a cabo un total de 71 trayectorias para la detección de actividad eléctrica en los 44 lados analizados, con una media de 3.3 trayectorias por enfermo (1.4 en el primer lado mapeado, por 1.9 en el segundo).

Las pruebas de microestimulación se llevaron a cabo en el recorrido en el que la actividad fue altamente sugestiva de pertenecer al NST. **Figura 61.** Se

completaron 213 microestimulaciones a lo largo de las 71 trayectorias mapeadas, registrando todos los eventos para cada punto testado en cada paciente en una hoja de recogida de datos estandarizada con tres columnas para cada trayectoria: distancia hasta el punto diana a lo largo de la trayectoria (y coordenadas de dicho punto), hallazgos neurofisiológicos y eventos clínicos relacionados con la estimulación de cada punto testado (respuesta clínica favorable sobre la sintomatología motora, así como posible aparición de efectos secundarios indeseables relacionados con la estimulación). **Figura 34.** Además, para cada punto en el que la microestimulación produjo cualquier tipo de evento clínico (tanto favorable como desfavorable), se registraron las coordenadas del punto más cercano en el espesor de cada uno de los tractos de sustancia blanca estudiados. La cantidad, clase y distribución de los eventos clínicos relacionados con la estimulación se muestran agrupados y resumidos en la **Tabla 16.** En términos generales los eventos clínicos fueron más frecuentes en el segundo lado intervenido, probablemente debido a la distorsión ocasionada por el desplazamiento de las estructuras cerebrales tras la apertura craneal, y la consiguiente pérdida de precisión del procedimiento estereotáctico. Paradójicamente, la desviación no conjugada de la mirada apareció con mayor frecuencia en el primer lado (11.5%) que en el segundo (7.7%). También es fácilmente comprensible que la mejoría de la sintomatología motora se consiguiera en un 87.5% de los puntos testados en el primer lado, por el 69.2% del segundo lado.

VI.B.3 Estudio clínico analítico

VI.B.3.1 Registro de coordenadas

A continuación se resumen las coordenadas de todos los puntos analizados respecto al punto '0' definido como el punto medio intercomisural en el estudio de Resonancia Magnética 3D potenciado en T1. Durante la planificación preoperatoria se registraron las coordenadas de los puntos diana obtenidos mediante el método indirecto probabilístico clásico basado en el atlas de Schaltenbrand – Wahren, así como las coordenadas del punto diana obtenido mediante el método indirecto anatómico basado en la posición del NR. Durante el procedimiento quirúrgico se registraron las coordenadas de los puntos

estimulados con respuesta favorable y su par más cercano en el espesor de la reconstrucción tractográfica de cada uno de los 4 fascículos implementados, así como las coordenadas de los puntos estimulados con efectos secundarios y su par más cercano en el espesor de la reconstrucción tractográfica del fascículo supuestamente responsable.

VI.B.3.1.1 Coordenadas de la diana clásica obtenida mediante el método indirecto probabilístico

Las coordenadas del punto diana calculadas mediante el método clásico se definieron previamente y fueron (12,-3,-4) y (-12,-3,-4) para los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Figura 62.**

VI.B.3.1.2 Coordenadas de la diana obtenida mediante el método anatómico indirecto basado en el NR

Las coordenadas de los 44 puntos escogidos (2 para cada enfermo) se registraron respecto al punto medio intercomisural, quedando registradas en la **Tabla 17**. Las coordenadas medias respecto al punto medio intercomisural, obtenidas para el NST siguiendo el método 'anatómico' indirecto basado en el NR fueron (10.99,-2.08,-3.38) y (-11.32,-2,-3.26), para los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Figura 62.**

VI.B.3.1.3 Coordenadas de la diana terapéutica obtenida tras el mapeo y test de estimulación intraoperatorios

La diana terapéutica hace referencia al punto en el que la estimulación produjo una evidente mejoría de la sintomatología motora sin aparición de efectos secundarios indeseables a intensidades de estimulación óptimas. Es el punto que queda entre los polos números 2 y 3 del macroelectrodo definitivo. Las coordenadas para cada uno de los 22 pacientes quedan reflejadas en la **Tabla 18**. Las coordenadas medias fueron (11.45,-2.39,-3.35) y (-11.49,-2.4,-3.29), para los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Figura 62.**

VI.B.3.1.4 Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en cada uno de los fascículos estudiados ('controles')

- El punto en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna más cercano al punto en el que la estimulación produjo una franca mejoría clínica sin la aparición de efectos adversos presentó unas coordenadas medias de (14.47,-

2.94,-1.92) y (-14.55,-2.99,-1.99) en los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Tabla 19.**

- El punto en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial más cercano al punto en el que la estimulación produjo una franca mejoría clínica sin la aparición de efectos adversos presentó unas coordenadas medias de (12.05,-6.33,-5.49) y (-12.09,-6.3,-5.57) en los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Tabla 20.**

- El punto en el espesor de las fibras frontopontinas descendentes del Campo Ocular Frontal más cercano al punto en el que la estimulación produjo una franca mejoría clínica sin la aparición de efectos adversos presentó unas coordenadas medias de (11.41,-0.62,-3.35) y (-11.62,-0.54,-3.41) en los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Tabla 21.**

- El punto en el espesor de las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal más cercano al punto en el que la estimulación produjo una franca mejoría clínica sin la aparición de efectos adversos presentó unas coordenadas medias de (7.5,-3.26,-7.34) y (-7.61,-3.17,-7.51) en los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Tabla 22.**

VI.B.3.1.5 Coordenadas de los puntos en los que la estimulación produzca efectos secundarios

- Contracciones musculares tónicas en el hemicuerpo contralateral. **Figura 63.** Como muestra la **Tabla 16**, se registraron 28 puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de contracciones musculares. Seis de estos casos se produjeron en el primer lado intervenido (21.4%), mientras que las restantes veintidós (78.6%) aparecieron en el segundo lado. Las coordenadas medias de estos puntos fueron (13.88,-2.59,-1.87) y (-13.91,-2.48,-1.86) para los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Tabla 23.**

- Parestesias en el hemicuerpo contralateral. Como muestra la **Tabla 16**, se registraron 93 puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de parestesias. 34 de estos casos se produjeron en el primer lado intervenido (36.6%), mientras que las restantes 59 (63.4%) aparecieron en el segundo lado.

Las coordenadas medias de estos puntos fueron (12.1,-2.98,-3.84) y (-11.6,-3.01,-3.85) para los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Tabla 24.**

- Desviación conjugada de la mirada. Como muestra la **Tabla 16**, tan solo se registraron 2 puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de una evidente desviación conjugada de la mirada. Las coordenadas de estos dos puntos fueron (-12.51,-1.19,-4.19) y (-12.06,-1.83,-4.03). Este evento clínico tan solo apareció en dos ocasiones, sucediendo en el mismo paciente en puntos adyacentes, por lo que se consideró como un fenómeno aislado no representativo. **Tabla 25.**

- Desviación no conjugada de la mirada. Como muestra la **Tabla 16**, se registraron 20 puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de una desviación no conjugada de la mirada. Once de estos casos se produjeron en el primer lado intervenido (55%), mientras que las restantes nueve (45%) aparecieron en el segundo lado. Las coordenadas medias de estos puntos fueron (12,-3.53,-5.15) y (-12.03,-3.75,-5.38) para los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Tabla 26.**

VI.B.3.1.6 Coordenadas del punto más cercano al estimulado en cada uno de los fascículos estudiados con efectos secundarios ('casos')

- Las coordenadas medias de los puntos en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de contracciones musculares tónicas en el hemicuerpo contralateral fueron (12.39,-2.78,-3.58) y (-12.47,-2.79,-3.45) para los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Tabla 27.**

- Las coordenadas medias de los puntos en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de parestesias en el hemicuerpo contralateral fueron (12.45,-6.67,-5.71) y (-12.16,-6.43,-5.43) para los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Tabla 28.**

- Las coordenadas medias de los puntos en el espesor de las fibras frontopontinas descendentes desde el Campo Ocular Frontal más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de desviación

conjugada de la mirada fueron (-12.7,-0.57,-4.07) y (-12.51,-1.51,-3.96). **Tabla 29.**

- Las coordenadas medias de los puntos en el espesor de las fibras intramesencefálicas del Nervio Oculomotor más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de desviación no conjugada de la mirada fueron (7.81,-3.88,-7.54) y (-7.9,-3.18,-7.66) para los lados derecho e izquierdo respectivamente. **Tabla 30.**

VI.B.3.2 Análisis de la respuesta eléctrica

VI.B.3.2.1 Inyección de las coordenadas de los puntos con mejor respuesta clínica a la estimulación en la representación volumétrica del NST

- El proceso de inyección de los puntos con mejor respuesta clínica sobre la sintomatología motora en ausencia de efectos secundarios se llevó a cabo sin incidencias en la estación de planificación. En la **Figura 64** se muestra un ejemplo de los puntos registrados en el lado izquierdo para los 22 pacientes incluidos en el estudio.

- La idealización de los 22 pares de NST se realizó superponiendo los ejes principales de dichas estructuras para a continuación construir un volumen elipsoidal ideal que representara con la mayor precisión posible a los NST analizados. **Figura 65.**

- El 65.9% de los puntos inyectados sobre esta representación volumétrica idealizada (29/44) quedaron alojados en el cuadrante dorsoanterolateral del NST. La región dorsoanteromedial quedó representada por 10 de los 44 puntos, lo que supuso un 22.7% de los mismos. Un 6.8% (4/44) de los puntos en los que quedó alejado el electrodo definitivo aparecieron en la región dorsoposterolateral de la representación volumétrica del NST. Tan solo uno de los puntos ocupó el área dorsoposteromedial de la división realizada. De estos 44 puntos, 16 quedaron fuera de los límites de la representación volumétrica del NST, la mayor parte de los mismos en el cuadrante dorsoanterolateral. **Figura 66.**

VI.B.3.2.2 Distancias vectoriales entre las dianas clásica, anatómica y terapéutica o definitiva. **Figura 63.**

- Las coordenadas de los puntos entre los que se calcularon las distancias vectoriales quedan reflejados en las **Tablas 31-32**. La distancia Euclidiana media entre los puntos con mejor respuesta clínica y la diana obtenida mediante el método probabilístico indirecto fue 1.83 (± 0.49) mm, por los 1.42 (± 0.69) mm que separó los puntos con mejor respuesta de la diana obtenida mediante el método indirecto anatómico basado en la posición del NR. **Figura 67.**

- La distancia vectorial media existente entre las dianas calculadas mediante los métodos clásico y anatómico fue 1.61 (± 0.47) mm. **Tabla 33.**

VI.B.3.2.3 Distancia vectorial y localización relativa de cada estructura respecto al STN. EN AUSENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS

VI.B.3.2.3.1 Fibras corticoespinales y corticobulbares motoras a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica

- La distancia vectorial media calculada entre los 44 puntos con excelente respuesta clínica en ausencia de eventos clínicos indeseables y los puntos más cercanos en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna fue 3.59 (± 0.58) mm. **Tabla 34.**

VI.B.3.2.3.2 Fibras del lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica

- La distancia vectorial media calculada entre los 44 puntos con excelente respuesta clínica en ausencia de eventos clínicos indeseables y los puntos más cercanos en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial fue 5.32 (± 0.55) mm. **Tabla 35.**

VI.B.3.2.3.3 Fibras frontopontinas (Campo Ocular Frontal) a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica

- La distancia vectorial media calculada entre los 44 puntos con excelente respuesta clínica en ausencia de eventos clínicos indeseables y los puntos más cercanos en el espesor de las fibras frontopontinas fue 2.13 (± 0.53) mm. **Tabla 36.**

VI.B.3.2.3.4 Fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (IIICN) a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica

- La distancia vectorial media calculada entre los 44 puntos con excelente respuesta clínica en ausencia de eventos clínicos indeseables y los puntos más cercanos en el espesor de las fibras intramesencefálicas del Nervio Oculomotor fue 6 (± 1.15) mm. **Tabla 37.**

VI.B.3.2.4 Distancia vectorial de cada estructura respecto al STN EN PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS:

VI.B.3.2.4.1 Fibras corticoespinales y corticobulbares motoras a nivel de la unión diencefalo - mesencefálica. Contracciones musculares tónicas

- La distancia vectorial media calculada entre los 28 puntos en los que la microestimulación produjo la aparición de contracciones musculares tónicas en el hemicuerpo contralateral y los puntos más cercanos en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna fue 2,34 (± 0.67) mm. **Tabla 38.**

VI.B.3.2.4.2 Fibras del lemnisco medial a nivel de la unión diencefalo - mesencefálica. Parestesias

- La distancia vectorial media calculada entre los 93 puntos en los que la microestimulación produjo la aparición de parestesias en el hemicuerpo contralateral y los puntos más cercanos en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial fue 4.16 (± 0.57) mm. **Tabla 39.**

VI.B.3.2.4.3 Fibras frontopontinas (FEF) a nivel de la unión diencefalo - mesencefálica. Desviación conjugada de la mirada

- La distancia vectorial media calculada entre los 2 puntos en los que la microestimulación produjo la aparición de desviación conjugada de la mirada y los puntos más cercanos en el espesor de las fibras frontopontinas fue 0.6 (± 0.07) mm. **Tabla 40.**

VI.B.3.2.4.4 Fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (IICN) a nivel de la unión diencefalo - mesencefálica. Desviación no conjugada de la mirada

- La distancia vectorial media calculada entre los 20 puntos en los que la microestimulación produjo la aparición de desviación no conjugada de la mirada y los puntos más cercanos en el espesor de las fibras intramesencefálicas del Nervio Oculomotor fue 4.98 (± 1.05) mm. **Tabla 41.**

VI.C Análisis estadístico

VI.C.1 Análisis estadístico de las distancias entre las dianas clásica y anatómica respecto al punto diana terapéutico

La distancia Euclidiana media entre los puntos con mejor respuesta clínica y la diana obtenida mediante el método probabilístico indirecto fue 1.83 (± 0.49) mm, por los 1.42 (± 0.69) mm que separó dichos puntos de la diana obtenida mediante el método indirecto anatómico basado en la posición del NR. **Figura 67.** Esta diferencia resultó alcanzar una elevada significación estadística asumiendo un valor para la $p < 0.05$ mediante el test de la 't de student'.

VI.C.2 Análisis estadístico de las distancias entre los puntos en los que la microestimulación produjo la aparición de efectos adversos y los puntos más cercanos en el espesor de las estructuras supuestamente responsables

- El análisis final de los resultados se resume en la **Tabla 42**, de la que se extrae como conclusión que a medida que la distancia entre el punto estimulado y determinados tractos de sustancia blanca aumenta, la posibilidad de obtener efectos secundarios indeseables disminuye con una significación estadística evidente para las contracciones musculares tónicas y la Cápsula Interna ($p < 0.001$), y las parestesias y Lemnisco Medial, así como la desviación no conjugada de la mirada y el tercer par craneal ($p = 0.013$), tras aplicar el test de la 't de student'. El análisis de los resultados para la desviación conjugada de la mirada y las proyecciones frontopontinas no fue posible debido al reducido tamaño muestral ($n = 2$).

VI.D Espacio tridimensional teórico

VI.D.1 Inyección de las coordenadas del NST obtenidas durante la fase experimental

- La inyección de las coordenadas de los límites rostral, caudal, dorsal, ventral, medial y lateral de los 16 NST disecados dieron lugar de forma más o menos precisa los bordes de una elipsoide en forma de lente biconvexa idealizada matemáticamente por el software empleado. A dicha reconstrucción se añadieron los dos núcleos rojos y las coordenadas de la diana probabilística indirecta escogida para los pacientes del estudio (12,-3,-4) y (-12,-3-4). Este

punto diana quedó localizado en el espesor del NST, en un punto entre los polos rostral y lateral. **Figura 68.**

VI.D.2 Inyección de las coordenadas de los distintos fascículos disecados obtenidas durante la fase experimental. **Figura 69.**

- La inyección de las 16 coordenadas obtenidas para las fibras motoras de la Cápsula Interna quedaron agrupadas en posición rostrolateral respecto a la representación volumétrica del NST.

- La inyección de las 16 coordenadas obtenidas para las fibras del Lemnisco Medial a nivel de la unión diencefalo-mesencefálica quedaron agrupadas en posición posteromedial respecto a la superficie dorsal de la representación volumétrica del NST.

- La inyección de las 16 coordenadas obtenidas para las fibras descendentes del Campo Ocular Frontal en el espesor de la Cápsula Interna quedaron agrupadas en posición rostral y ligeramente medial respecto a la representación volumétrica del NST.

- La inyección de las 16 coordenadas obtenidas para las fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor quedaron agrupadas en posición rostrolateral respecto a la representación volumétrica del NST, adyacentes al polo ventral del NR.

VI.D.3 Inyección de las coordenadas de las dianas clásica y anatómica, así como del punto con mejor respuesta clínica

- Los puntos diana calculados mediante el método anatómico crearon una nube de dispersión centrada preferentemente en el cuadrante dorsoanterolateral de la representación volumétrica del NST. Su posición respecto al punto diana calculado mediante el método clásico indirecto fue ligeramente rostral y medial en ambos casos. **Figura 70.**

- La nube de dispersión de puntos que supuso la inyección en el espacio tridimensional teórico de los puntos con mejor respuesta terapéutica ocupó ambos cuadrantes dorsorostrales, incluyendo hasta 11 puntos fuera de la reconstrucción teórica del NST. Los puntos de esta nube se mezclaron de una

forma más o menos homogénea con los puntos de la nube formada por los puntos correspondientes a la diana anatómica.

- En valores medios, los puntos con mejor respuesta clínica se encontraron más próximos a la diana anatómica que a la diana clásica. Situándose los primeros en una región más dorsorostral que el último. **Figura 71.**

VI.D.4 Inyección de las coordenadas de los puntos con mejor respuesta clínica y sus respectivos pares sobre los fascículos trazados

- La nube de dispersión de puntos generada tras la inyección de las coordenadas de los puntos más cercanos a la diana terapéutica en el espesor del tracto corticoespinal, quedó situada en posición dorsolateral respecto a la representación volumétrica del NST y de la nube de dispersión de los puntos con mejor respuesta clínica, de la que quedó bastante alejada. **Figura 72.**

- La nube de dispersión de puntos generada tras la inyección de las coordenadas de los puntos más cercanos a la diana terapéutica en el espesor del Lemnisco Medial, quedó situada en posición ventrocaudal respecto a la representación volumétrica del NST y de la nube de dispersión de los puntos con mejor respuesta clínica, de la que quedó bastante alejada. **Figura 73.**

- La nube de dispersión de puntos generada tras la inyección de las coordenadas de los puntos más cercanos a la diana terapéutica en el espesor de las fibras frontopontinas de la Cápsula Interna, quedó situada en posición rostrolateral respecto a la representación volumétrica del NST y de la nube de dispersión de los puntos con mejor respuesta clínica, de la que quedó bastante alejada. **Figura 74.**

- La nube de dispersión de puntos generada tras la inyección de las coordenadas de los puntos más cercanos a la diana terapéutica en el espesor de las fibras intramesencefálicas del Nervio Oculomotor, quedó situada en posición ventromedial respecto a la representación volumétrica del NST y de la nube de dispersión de los puntos con mejor respuesta clínica, de la que quedó bastante alejada. **Figura 75.**

VI.D.5 Inyección de las coordenadas de los puntos con efectos secundarios y sus respectivos pares sobre los fascículos trazados

- La nube de dispersión de puntos generada tras la inyección de las coordenadas de los puntos más cercanos al punto estimulado con presencia de contracciones musculares en el espesor del tracto corticoespinal, quedó situada en posición dorsolateral respecto a la representación volumétrica del NST y prácticamente ocupando la misma región que la nube de dispersión de los puntos estimulados, de la que quedó bastante próxima. **Figura 76.**

- La nube de dispersión de puntos generada tras la inyección de las coordenadas de los puntos más cercanos al punto estimulado con presencia de parestesias en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial, quedó situada en posición ventrocaudal respecto a la representación volumétrica del NST, y caudal respecto a la nube de dispersión de los puntos estimulados, de la que quedó bastante próxima. **Figura 77.**

- Los dos únicos puntos cuyas coordenadas correspondieron a los puntos más cercanos al punto estimulado con presencia de desviación conjugada de la mirada en el espesor de las fibras frontopontinas, quedaron situados en posición rostrolateral respecto a la representación volumétrica del NST, y prácticamente en contacto con los puntos estimulados, de los que quedaron bastante próximos. **Figura 78.**

- La nube de dispersión de puntos generada tras la inyección de las coordenadas de los puntos más cercanos al punto estimulado con presencia de desviación no conjugada de la mirada en el espesor de las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal, quedó situada en posición ventromedial respecto a la representación volumétrica del NST y a la nube de dispersión de los puntos estimulados, de la que quedó bastante más próxima que en los casos en los que tras la estimulación no se detectaron efectos secundarios. **Figura 79.**

VII. DISCUSION

El NST es en la actualidad la diana terapéutica más empleada para Estimulación Cerebral Profunda como tratamiento quirúrgico para la EP. Este pequeño núcleo, fue inicialmente propuesto para la estimulación en el año 1994 por Benabid et al., describiendo los resultados clínicos correspondientes tanto a corto como a largo plazo¹⁹. El grupo de Benabid abrió la puerta para la posterior popularización de esta versátil diana terapéutica¹⁵⁵. Las primeras experiencias clínicas se llevaron a cabo con un sistema estereotáctico basado en las referencias externas proporcionadas por un marco, una ventriculografía que proporcionaba la visión de la 'sombra' de las referencias anatómicas intraventriculares, unas coordenadas para la diana terapéutica basadas en un atlas estereotáctico ($x=10$, $y=0-2$, $z=2-4$), y la colocación definitiva del electrodo guiada por microrregistros eléctricos. Sin embargo, en la actualidad estos procedimientos pioneros han dejado paso a nuevas tendencias, fruto del profundo desarrollo tecnológico acaecido en el campo de la Neurocirugía Funcional. Principalmente, la introducción y mejora de nuevos sistemas estereotácticos y técnicas de imagen en la última década ha facilitado las modificaciones en distintos aspectos de los protocolos pre e intraoperatorios. No obstante, muchas de estas tecnologías siguen bajo discusión y no han sido unánimemente aceptados.

El incremento en la resolución de las imágenes proporcionadas por las máquinas de Resonancia Magnética de 3 Teslas, así como la Tractografía basada en el Tensor de Difusión, han permitido la visualización del NST y estructuras vecinas, abriendo además una puerta a la posibilidad de localizar importantes fascículos de sustancia blanca que rodean a dichas estructuras vecinas^{15,34,37,72,83,149,158,159,176,196,214}.

Como Lozano afirmó en uno de sus editoriales, la transformación de los procedimientos basados en técnicas neurofisiológicas a procedimientos basados en técnicas anatómicas parece más que inevitable en el campo de la Estimulación Cerebral Profunda¹⁰⁸.

VII.A Disección Microanatómica de la Unión Diencefalo – Mesencefálica

Las disecciones anatómicas del cerebro humano representan el pilar principal del estudio de la Neuroanatomía, especialmente en el caso de la anatomía aplicada a la Neurocirugía, pues permiten la elaboración mental de una clara imagen tridimensional de la posición y las relaciones existentes entre las diferentes estructuras del Sistema Nervioso Central. La relación entre Neuroanatomía y su traslación clínica es especialmente estrecha en Neurocirugía Funcional, probablemente debido a que es en dicha especialidad donde anatomía y función están más íntimamente relacionadas.

Desde hace siglos, numerosos anatomistas, científicos, médicos y profesores han puesto especial interés en diferentes métodos para el estudio de la anatomía del cerebro humano^{8,68,154}. Estos estudios clásicos fundaron las bases de la Neuroanatomía moderna. Sin embargo, los neurocirujanos requieren un conocimiento más profundo de las estructuras cerebrales, con el objetivo de orientarse a la perfección en las distintas áreas en las que llevan a cabo sus procedimientos quirúrgicos. En este punto, los Neurocirujanos Funcionales, que clásicamente trabajan guiados mediante complejas técnicas de localización como son los sistemas estereotácticos, que no les permiten visualizar y controlar de una forma directa las regiones en las que trabajan, debieron mejorar su conocimiento anatómico de las áreas cerebrales profundas, en las que llevan a cabo sus cirugías.

Los primeros, y todavía hoy en día más aceptados estudios anatómicos, se llevaron a cabo mediante preparaciones histológicas en cerebros de animales y humanos. Los clásicos atlas estereotácticos¹⁶⁷ empleados en los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda están basados en estas secciones histológicas, hecho que implica una visión biplanar de lo que es una estructura tridimensional como el cerebro. Estos atlas representan el punto de partida en el estudio de la anatomía cerebral, y todavía hoy en día más de medio siglo después, son esenciales en la planificación de diferentes procedimientos quirúrgicos estereotácticos. El paradigma de estos atlas está representado por el análisis de las estructuras cerebrales profundas, como puedan ser el diencefalo o el mesencefalo. Los neurocirujanos generalmente encuentran grandes dificultades

en la correcta comprensión de estas regiones anatómicas profundas, debido a la gran cantidad de núcleos y fascículos de sustancia blanca con sus respectivas conexiones y relaciones, hecho que hace especialmente complicada la elaboración de una imagen tridimensional de dichas áreas.

Con el objetivo de responder a la necesidad de alcanzar una visión tridimensional, a mediados del siglo XX, el Profesor Josef Klingler de Basilea, mejoró una antigua técnica para la disección del encéfalo humano mediante la congelación tras la fijación del mismo en formaldehído⁹⁸. Este método facilitó la realización de sus meticulosas disecciones de la sustancia blanca encefálica, haciendo posible delinear dichos fascículos con gran claridad¹¹⁰, mostrando así su posición tridimensional en el espesor de la sustancia cerebral. Las disecciones realizadas por Klingler supusieron una gran revolución en el estudio de la anatomía cerebral, animando a neurocientíficos y especialmente neurocirujanos y anatomistas a incluir el estudio de la sustancia blanca en el laboratorio como una parte importante en su formación. No obstante, esta técnica requiere de mucho tiempo y del trabajo personal, por lo que la mayor parte de los tratados neuroanatómicos contemporáneos, siguieron empleando las preparaciones histológicas y dibujos esquemáticos biplanares, y los estudiantes de medicina todavía siguen estudiando la anatomía cerebral de este modo.

Recientemente, las modernas técnicas de imagen como la tractografía basada en el tensor de difusión, así como las secuencias anatómicas de Resonancia Magnética de alta resolución, se han desarrollado e incorporado a la práctica neuroquirúrgica, proporcionando a los neurocirujanos una gran información visual acerca de las relaciones tridimensionales de las distintas estructuras del encéfalo. Probablemente, esta evolución tecnológica en las técnicas de imagen ha contribuido en cierta manera a animar a los neurocirujanos a centrar de nuevo su interés en las técnicas de disección de la sustancia blanca. En este sentido y durante la última década, se han publicado un gran número de trabajos anatómicos siguiendo la clásica técnica de Klingler. Los Profesores Yasargil y Türe, así como de Oliveira y Rhoton et al., entre otros, han publicado recientemente magníficas disecciones^{41,56,63,197}. No obstante, ninguno de estos trabajos ha proporcionado todavía una clara disección tridimensional

de la unión diencefalo - mesencefálica y los alrededores del NST. En este sentido, las disecciones preparadas en este trabajo de investigación muestran de una forma clara y precisa las relaciones existentes entre las diferentes estructuras anatómicas relevantes durante la estimulación del NST para el tratamiento de la EP.

La contribución de los resultados ofrecidos en este trabajo de investigación a la mejora de la técnica de la disección del encéfalo, reside en la idea básica de la clara exposición de un área profunda de muy pequeño volumen, y con gran cantidad de estructuras y muy imbricadas. Por ello es importante tener en cuenta que durante este tipo de disecciones, las características anatómicas de dicha región pueden ser interpretadas de forma errónea, y esta es la razón principal de contrastar dichos hallazgos con las secciones histológicas clásicas.

VII.B Relaciones Anatómicas entre las distintas estructuras que componen el Microambiente de la Unión Diencefalo – Mesencefálica

Como ha sido claramente demostrado durante las disecciones llevadas a cabo en fase experimental de este trabajo, el ambiente microanatómico del NST en la unión diencefalo – mesencefálica incluye diferentes núcleos profundos y fascículos de sustancia blanca contenidos en un volumen aproximado en torno a los 2 centímetros cúbicos. El NST se encuentra cubierto dorsalmente por una fina capa de sustancia gris conocida como la zona incerta, y las fibras del fasciculus lenticularis; la Cápsula Interna en su cara lateral; y la Substantia Nigra a nivel ventral. El Lemnisco Medial queda en una situación posterolateral respecto al NST, justo caudal y lateral al NR. Todas estas estructuras guardan una estrecha relación con el NST, hecho que como se discute más adelante, justifica la aparición de ciertos eventos clínicos durante la Estimulación Cerebral Profunda.

El NST es una pequeña estructura de un volumen aproximado de unos 20-30 milímetros cúbicos situado en la región más ventral del diencefalo¹⁷⁶. En concordancia con las descripciones previas, dicha estructura se encontró con su característica forma de lente biconvexa, o también descrita como forma de almendra, orientada de forma oblicua en dirección lateral, dorsal y anterior a

medial, ventral y posterior. Las distancias de los tres ejes principales de dicho núcleo obtenidas en este trabajo anatómico (9.12, 3.44, y 6.65 mm) fueron ligeramente superiores a las encontradas en el estudio de Richter (5.9, 3.7, y 5 mm)¹⁵⁸. Varias son las diferencias en cuanto a la metodología empleada para el cálculo de dichas distancias, pues en el caso del presente trabajo de investigación, las medidas se realizaron sobre especímenes anatómicos elegidos de forma aleatoria pero en principio sin patología encefálica evidente en sus historias clínicas. En el estudio del grupo de Richter, sin embargo, dichas medidas se llevaron a cabo sobre estudios de Resonancia Magnética en pacientes en estado avanzado de su EP. En este sentido, los resultados propuestos en este trabajo de investigación parecen al menos a priori no solo más homogéneos, sino también más fidedignos debido a la posible distorsión existente en la definición de los límites del NST en las secuencias de resonancia. No obstante, el tratamiento de los especímenes en formaldehído y tras su congelación, pudo influir en la distorsión de las verdaderas medidas de alguna de las estructuras analizadas.

El NST se disecó sobre el pedúnculo cerebral, y cubierto por una delgada capa de fibras de sustancia blanca, conocida como el Campo H2 de Forel (Fasciculus Lenticularis), que atraviesa la Cápsula Interna desde su origen en la cara medial del Globo Pálido Interno, para alcanzar la región Prerrubral (Campo H de Forel) tras unirse a las fibras del Ansa Lenticularis. En situación medial respecto al NST se disecaron el fórnix y el fascículo mamilotalámico (de Vicq d'Azyr), y en situación posteroventral, el NR y las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal tras dejar su núcleo en la región dorsal del tegmento mesencefálico¹⁶⁵. Estas complejas relaciones anatómicas en un área tan reducida, hacen especialmente necesario el hecho de poder localizar y entender de una forma más intuitiva la posición de varias de estas estructuras durante la implantación de electrodos para la Estimulación Cerebral Profunda. En este sentido, la disección de la unión diencefalo – mesencefálica propuesta en este trabajo puede mejorar notablemente no sólo el detallado conocimiento del ambiente microanatómico alrededor del NST, sino también los procesos de selección de las dianas terapéuticas durante Estimulación Cerebral Profunda, con el objetivo de obtener los mejores efectos clínicos evitando la aparición de

posibles efectos secundarios perjudiciales. En la extensa revisión bibliográfica realizada no se pudo encontrar una disección de estas características, hecho que refuerza el aporte original y novedoso de este trabajo de investigación al conocimiento neuroanatómico.

VII.C Cálculo del Tensor de Difusión y Tractografía en Procedimientos Estereotácticos de Estimulación Cerebral Profunda

Las complejas conexiones y relaciones existentes entre los distintos fascículos de sustancia blanca y el NST recién expuestas durante la fase experimental, todavía no se acaban de conocer en profundidad. Algunas de dichas estructuras no presentan conexión alguna con el NST, mientras que otras representan importantes aferencias y eferencias del mismo, hacia y desde el resto de los ganglios basales, integrando a si al NST en el circuito extrapiramidal. El campo eléctrico generado durante la estimulación en estas áreas profundas es el responsable no solo del beneficio clínico, sino también de los efectos secundarios que puedan aparecer. No obstante, lo cierto es que en la actualidad, todavía no existe una explicación demostrada de cuales son las vías neurofisiológicas y anatómicas responsables de los efectos clínicos durante este tipo de terapias. En este sentido, en los últimos años la tractografía basada en el Tensor de Difusión se viene desarrollando como una herramienta de imagen realmente interesante, y que progresivamente se ha ido incorporando a distintos procedimientos de neuroquirúrgicos^{7,14,75,134,135}, y como veremos también ha ayudado a la comprensión de ciertos aspectos en procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda^{6,42,43,67,81,113,129,140,214}. Así pues, como más adelante discutiremos los estudios de imagen preoperatorios pueden ayudar al conocimiento preciso de las zonas implicadas en Estimulación Cerebral Profunda de forma individualizada para cada enfermo, con el objetivo de elegir las dianas terapéuticas, obtener la mejor respuesta clínica y evitar la aparición de posibles efectos secundarios.

VII.C.1 Efectos Clínicos de la Estimulación Cerebral Profunda del NST y Áreas Circundantes

La respuesta clínica tras la Estimulación Cerebral Profunda es dependiente de forma directa del volumen de tejido activado por el campo eléctrico generado alrededor de los polos activos del electrodo. Las características heterogéneas (dependientes de la localización) y anisotrópicas (dependientes de la dirección) del medio tisular alrededor de los electrodos implantados durante los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda, se han relacionado no solo con la respuesta clínica favorable en los enfermos de Parkinson, sino también con la mayor parte de los efectos secundarios^{122,127,171}. Esta variabilidad en las características tisulares va a ser responsable de las variaciones en la forma que adopte el campo eléctrico generado, y por tanto de la consiguiente activación neuronal. Es evidente que la mayor parte de los efectos indeseables que tienen lugar durante los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda están directamente relacionados con la activación neuronal de estructuras vecinas al NST. Esta activación dependerá por tanto de las características microanatómicas de cada paciente, así como de la orientación del electrodo respecto a la anatomía regional individual, significando esto que la morfología, tamaño e intensidad del campo eléctrico serán críticos en este sentido. Estos tres parámetros pueden modificarse ajustando el voltaje, así como las distintas combinaciones y configuraciones de los polos activos del electrodo. Sin embargo, el ajuste de dichas características requiere de nuevo el preciso conocimiento de las dirección y relaciones de los distintos grupos axonales que atraviesan esta región.

Los principales efectos secundarios son las parestesias y contracciones musculares tónicas en el hemicuerpo contralateral, así como la desviación no conjugada (con o sin diplopía) y conjugada de la mirada, y se las ha relacionado clásicamente con la estimulación de las fibras del lemnisco medial, corticoespinales, del nervio oculomotor, y frontopontinas descendentes desde el campo ocular frontal, por parte del campo eléctrico^{20,43,125,171}. Así pues, y al menos de forma teórica, la visualización individualizada de las relaciones entre estas fibras y los alrededores del NST mediante técnicas de imagen, puede suponer una herramienta realmente valiosa durante estos procedimientos.

VII.C.2 Tractografía basada en el Tensor de Difusión

Una de las modernas modalidades en el campo de la Neuroimagen es la tractografía basada en el Tensor de Difusión. Esta técnica ha sido suficientemente validada en modelos animales y cadavéricos como una herramienta realmente útil en la evaluación y el estudio de los fascículos de sustancia blanca en el cerebro humano^{27,32,55,90,104,128,205}. Sólo recientemente se ha incorporado esta técnica a la rutina de ciertos procedimientos neuroquirúrgicos. Inicialmente la tractografía se mostró como una técnica intraoperatoria realmente valiosa tanto en procedimientos Neurooncológicos^{67,74,75,134,135} como en Neurocirugía Funcional^{14,26,42,57,199}, y también de forma postoperatoria en Estimulación Cerebral Profunda^{6,67,81,129,140}. No obstante, hasta en la actualidad pocos son los trabajos que han incorporado estas secuencias a los procedimientos de estimulación del NST en enfermos de Parkinson.

Coenen et al., incorporaron las imágenes obtenidas mediante la tractografía basada en el Tensor de Difusión a la navegación intraoperatoria de la vía piramidal, con el objetivo de validar su posición virtual con la estimulación directa durante la implantación de electrodos para Estimulación Cerebral Profunda⁴³. En este trabajo, los autores obtuvieron hallazgos concordantes entre la macroestimulación y las imágenes proporcionadas por el Neuronavegador, asumiendo un error máximo de 3 mm. Por otra parte, Perozzo et al., centraron su estudio en el análisis de los efectos secundarios neurofisiológicos tras la implantación de electrodos para estimulación cerebral profunda y sus relaciones de proximidad con la localización de ciertos tractos de sustancia blanca trazados mediante tractografía basada en el Tensor de Difusión¹⁴⁵.

El principal objetivo del estudio descrito en este trabajo de investigación fue comprobar intraoperatoriamente durante la estimulación del NST, la correlación existente entre la aparición de efectos secundarios (contracciones musculares tónicas, parestesias, y desviación no conjugada y conjugada de la mirada) con la posición relativa y la distancia entre el polo activo y el fascículo supuestamente responsable. Técnicamente, el trazado de dichos fascículos alcanzó una gran precisión, y su posición anatómica resultó congruente con las

descripciones realizadas basadas en los atlas clásicos^{167,189,190}. No obstante, la aportación más importante en este sentido, es la capacidad de visualizar las relaciones tridimensionales entre dichos tractos y el NST, además de poder aumentar y rotar las imágenes en cualquier dirección del espacio, facilitando así la planificación preoperatoria, pero sobre todo la comprensión de los hallazgos intraoperatorios, y consiguiente mejora en el manejo de las distintas trayectorias posibles.

VII.D Visualización Directa de Estructuras Profundas mediante Secuencias Anatómicas de Resonancia Magnética

La Neurocirugía Funcional es una especialidad altamente dependiente de las constantes evoluciones tecnológicas. El incremento en la precisión y otros aspectos de los sistemas estereotácticos, así como en las técnicas de imagen durante la última década, ha mejorado sustancialmente distintas facetas de los procedimientos pre e intraoperatorios. Uno de los avances más significativos fue la introducción de los sistemas que emplean una tecnología que permite la localización precisa de la diana terapéutica escogida sin la necesidad de fijar el clásico marco estereotáctico al cráneo de los pacientes, con la consiguiente comodidad para el mismo y también para el cirujano^{91,183}.

Sin embargo, uno de los mayores desafíos en los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda, continúa siendo la precisa identificación de la diana terapéutica sobre la que implantar el electrodo. Parece bastante lógico que el método ideal para este propósito sería localizar dichas estructuras de forma directa mediante su visualización en las distintas secuencias de imagen. Aunque estos métodos, también conocidos como directos, se han llevado a cabo en ciertas ocasiones, el uso corriente de máquinas de Resonancia Magnética con campos magnéticos de 1.5 Teslas para este propósito presenta ciertas limitaciones³⁹. Estas máquinas no tienen la suficiente potencia como para proporcionar la resolución requerida para distinguir estructuras como el NST. Esta es la razón por la cual son aún muchos los centros que tan solo pueden proceder mediante métodos indirectos o semi-indirectos probabilísticos en cirugías de Estimulación Cerebral Profunda.

La importante mejoría en la calidad de las recientemente incorporadas máquinas de 3 Teslas, ha permitido apreciar con mayor precisión el NST y ciertas estructuras que lo rodean^{4,83,170,176,186}. Estas mejoras en la resolución y contraste de las imágenes asociadas a las máquinas de 3 Teslas se deben principalmente a la mayor potencia del campo magnético empleado, y a la relación entre la señal y el ruido generados. En general, las secuencias de eco-gradiente con imágenes potenciadas en T2 ofrecen un tono hipointenso de los ganglios basales (NST, Globo Pálido, NR y Substantia Nigra), altamente indicativos de las elevadas concentraciones de hierro existentes en estas estructuras. En general, comparadas con las máquinas de 1.5 Teslas, las mejoras asociadas a la mayor potencia del campo magnético afectan a una mayor resolución espacial con mayor contraste y menor tiempo de adquisición.

En este trabajo de investigación se ha demostrado que la visualización directa del NR, y la precisa definición de sus bordes fue posible en los 22 casos (100%). La localización de esta estructura facilitó enormemente la definición del NST, alcanzando una gran correlación con los resultados clínicos tras la estimulación en dichas áreas anatómicas.

Gracias a esta importante evolución tecnológica, la idea de la elección de la diana terapéutica mediante un método anatómico directo basado en la visualización del NST en secuencias potenciadas en T2 se ha hecho posible.

VII.E Métodos Anatómicos para la Localización de las Dianas Terapéuticas

Los métodos indirectos probabilísticos son los más frecuentemente empleados en los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda. Esta metodología emplea estudios de imagen anatómicos básicos y las coordenadas dadas por los atlas clásicos como el de Schaltenbrand, a partir de un punto anatómico de referencia como puede ser el punto medio intercomisural. La diana terapéutica en estos estudios de imagen básicos suele ser invisible, y es por ello necesaria su elección a partir de estas coordenadas estandarizadas. El punto medio intercomisural representa la referencia anatómica más común, y se obtiene tras calcular el punto medio entre las comisuras anterior y posterior en

el plano mediosagital. Todos estos datos son computados mediante un software informático que contiene los atlas estereotácticos clásicos computarizados.

Debido a la dificultad intrínseca para visualizar con suficiente precisión los límites del NST directamente a partir de las imágenes médicas, la planificación preoperatoria de la diana terapéutica y sus alrededores basados en estos atlas normalizados, tan solo representa una estimación de su verdadera posición, y por tanto debe ser ajustada de forma intraoperatoria, corrigiendo cada paso en función de los hallazgos proporcionados por los microrregistros y los tests de microestimulación^{155,165}, aumentando no solo el tiempo operatorio, sino también el riesgo de hemorragias profundas y la incomodidad para el paciente. Esta es la razón por la que a estos métodos se los denomina probabilísticos.

En este sentido, las secuencias de Resonancia Magnética proporcionadas por las máquinas de 3 Teslas pueden favorecer el desarrollo y expansión de los métodos anatómicos, proporcionando un detallado estudio individualizado para cada enfermo, del tálamo, los ganglios basales y ciertas estructuras mesencefálicas implicadas en estos procedimientos. Todos estos esfuerzos van encaminados a la validación de un método puramente anatómico guiado únicamente por las imágenes médicas, asumiendo el cerebro de nuestros pacientes como su propia referencia¹⁰⁶.

La elevada resolución y definición/contraste de las imágenes potenciadas en T2 proporcionadas por la máquina Siemens MAGNETOM Trio de 3 Teslas (Erlangen, Germany) empleada en los pacientes incluidos en este trabajo de investigación, permitió una clara visualización del NR y del NST en el 100% de los enfermos (22/22). En estos 22 casos se empleó el método anatómico indirecto del NR para localizar la diana terapéutica en el espesor del NST⁴. Este método emplea una referencia anatómica individualizada y muy cercana al NST, como es el NR. En trabajos previos, esta metodología se ha mostrado más precisa que los métodos anatómicos directos, sin embargo no ha parecido alcanzar mayor precisión que el método indirecto probabilístico basado en el punto medio intercomisural y las coordenadas de Schaltenbrand^{4,216}.

VII.E.1 Método Indirecto Probabilístico vs. Método Anatómico Indirecto en Términos de Precisión

Teniendo en cuenta los 22 casos analizados en este trabajo de investigación, el método anatómico basado en la posición del NR se mostró significativamente más preciso que el método clásico indirecto ($p < 0.05$). El método alternativo empleado en este estudio no es un verdadero método anatómico, sino que representa un paso intermedio entre los métodos indirectos y los directos. En realidad ambos métodos comparados son indirectos, con la importante diferencia de que mientras el denominado como clásico emplea una referencia anatómica ('0' en el sistema de coordenadas) establecida como el punto medio intercomisural (un punto virtual con una posición altamente variable), el método anatómico indirecto emplea una referencia mucho más constante y fácilmente reconocible como es el NR. Otra diferencia remarcable es la distancia existente entre ambas referencias y la diana terapéutica, quedando mucho más cerca la referencia del NR ($|3,61|$ mm) que la del punto medio intercomisural ($|13|$ mm). En este sentido, es evidente que la precisión disminuye a medida que aumenta la distancia entre la diana y la referencia tomada para su definición.

Estos resultados son consistentes con los encontrados por el grupo de Lozano⁴, en los que se obtuvo una distancia media de 3.19 ± 1.19 mm y 3.42 ± 1.34 mm entre el punto en el que el polo activado produjo la mejor respuesta y el punto diana terapéutico con los métodos anatómico indirecto y probabilístico indirecto. Los resultados obtenidos en el presente trabajo fueron significativamente menores en valores absolutos (1.42 ± 0.69 mm y 1.83 ± 0.49 mm), pero con una semejante distribución de los datos. Estas diferencias pudieron deberse al empleo de la TAC como examen de referencia, a la falta de control de imagen postoperatorio para el cálculo de las coordenadas del verdadero punto terapéutico definitivo, asumiendo además los posibles errores debidos al movimiento de las estructuras intracraneales tras la apertura dural y salida de LCR, y por último al uso de un sistema estereotáctico sin marco.

Aunque los resultados obtenidos son altamente atractivos, es obvio que deben ser sometidos en el futuro a nuevas validaciones con series más largas.

VII.F La Región Dorsoanterolateral del NST como responsable del Beneficio Terapéutico

Los resultados clínicos y experimentales en humanos y animales apoyan la idea de que el NST juega un papel crucial en el control del movimiento, y su posición central en el circuito extrapiramidal. En este sentido diferentes conexiones anatómicas con los ganglios de la base, el córtex y diferentes núcleos talámicos han sido claramente disecadas durante la fase experimental de este trabajo. Sin embargo, existe muy poca información acerca de sus verdaderas aferencias y eferencias relacionadas con el control del movimiento, y el substrato anatómico de las mismas aún no se ha estudiado en profundidad. Abosch et al., concluyen que en el NST de los enfermos de Parkinson existe un área rostródorsal con campos con descargas relacionadas con los movimientos¹. Esta zona coincide con las regiones más óptimas para la estimulación propuestas por diferentes autores^{18,78,122,184}. Se acepta una subdivisión del NST en 4 diferentes territorios: motor (dorsolateral), oculomotor, de asociación (ventromedial) y límbico (extremo medial), cada uno de los cuales con diferentes conexiones y funciones²⁰. La región dorsolateral del NST representaría según esta división, el área sensomotriz, y se asume como el punto diana inicial para la Estimulación Cerebral Profunda en enfermos de Parkinson.

En el análisis realizado, las reconstrucciones tridimensionales de los volúmenes del NST mostraron una gran precisión al ser sobreimpuestas en las secuencias 3D potenciadas en T1. Gracias a estas reconstrucciones y al registro de las coordenadas de las dianas terapéuticas definitivas, la posición final del electrodo activo responsable de la mejoría clínica se inyectó en el espesor de dichas reconstrucciones del NST. El 88.6% de estos puntos se localizaron en el entorno del cuadrante dorsorostral. Estos datos son realmente consistentes con los resultados propuestos por Abosch et al., quienes estudiaron la localización de las neuronas relacionadas con el movimiento en el espesor del NST de enfermos de Parkinson mediante microrregistros electrofisiológicos, concluyendo que las mismas se encontraron en dicho cuadrante dorsorostral¹. Otros estudios se han centrado en la comparación de las coordenadas del contacto activo en los estudios de imagen postoperatorios con las coordenadas del punto diana

inicialmente planificado y el área relacionada en el espesor del NST^{38,52,148,150,158,185}, concluyendo que las regiones dorsoanteriores y dorsolaterales y áreas anexas son las localizaciones más efectivas para el posicionamiento final de electrodo.

El procedimiento intraoperatorio para la localización de la diana en el trabajo de investigación realizado incluyó un método guiado por microrregistros. Los microrregistros parecen jugar un papel realmente importante para la localización del punto con mayor actividad en el espesor del cuadrante dorsoanterolateral. En algunos casos no se obtuvieron buenos registros de actividad en la trayectoria inicialmente planificada, y se testaron diferentes trayectorias (anterior, posterior, lateral y medial). A pesar de estas desviaciones de la trayectoria inicial, la correlación entre el punto activo final y los microrregistros resultó ser aceptablemente buena, como se pudo apreciar tras el análisis de las reconstrucciones volumétricas del NST a partir de las secuencias potenciadas en T2. También Hamani et al., concluyen en su trabajo publicado en 2005, que existe una correlación aceptable entre la posición del NST apreciada en la Resonancia Magnética y los hallazgos proporcionados por los microrregistros⁸³. Sin embargo, los resultados de otros grupos no apuntan en la misma dirección y a pesar de haberse demostrado la discordancia entre las reconstrucciones volumétricas del NST a partir de modernas secuencias de imagen y las imágenes basadas en la línea intercomisural^{34,136}, y que la localización del NST es suficientemente variable como para que los microrregistros sean estrictamente necesarios para la implantación definitiva del electrodo⁸⁰, parece evidente que en un futuro los microrregistros dejarán de ser la pieza clave para las modificaciones intraoperatorias, para pasar a un segundo plano y simplemente asistir en ciertas ocasiones estos procedimientos.

VII.G Distancia de Seguridad para evitar la aparición de los distintos Efectos Secundarios durante la Estimulación del NST

Tras analizar los datos proporcionados por el estudio clínico analítico, destaca, en concordancia con la literatura, la aparición de parestesias como el efecto secundario más frecuentemente encontrado (43.7% de los puntos

estimulados produjeron este síntoma). Sin embargo, la distancia Euclidiana media entre los puntos estimulados y la tractografía del Lemnisco Medial fue de 4.16 mm, en contraste con lo ocurrido con la aparición de contracciones musculares tónicas (13.1% de los puntos estimulados, y una distancia vectorial media de 2.34 mm). Una posible explicación para justificar este fenómeno variable entre respuestas sensitiva y motora podría ser la diferente anisotropía dorsoventral de ambos fascículos, el diferente grado de mielinización de los axones que los componen, y la variable conductividad del tejido que separa el punto estimulado de las fibras del lemnisco medial y de las fibras motoras de la cápsula interna respectivamente. Aunque este fenómeno no fue analizado estadísticamente, se apreció una dependencia obvia entre el grado y severidad de aparición de estos efectos secundarios y el voltaje empleado para la estimulación.

Hasta en un 9.14% de los 213 puntos estimulados apareció una evidente desviación no conjugada de la mirada del ojo ipsilateral hacia la línea media. Este efecto secundario relacionado con la estimulación es frecuentemente atribuido a la invasión de las fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor por el campo eléctrico generado. En este sentido, el punto más cercano de este grupo de fibras nerviosas a la diana terapéutica clásica en el espesor del NST se encuentra entre el espacio periacueductal y la salida de las mismas a la fosa interpeduncular, a nivel de la cara ventrolateral del NR. Esta localización se puede apreciar de forma muy gráfica en las representaciones volumétricas del espacio tridimensional virtual generado, en las que la nube de dispersión en ambos lados, tanto en presencia como en ausencia de efectos secundarios se encuentra ligeramente lateral e inferior respecto al isocentro del NR, adyacente al cuadrante ventromedial del NST. **Figuras 75 y 79.** La distancia Euclidiana media entre el punto estimulado y el punto más cercano en el espesor de las fibras del nervio en presencia de una evidente desviación no conjugada de la mirada fue 4.98mm, por los 6 mm en los casos en los que este efecto secundario no apareció. En los 20 casos en los que apareció este efecto indeseable, la diplopía se evitó colocando el electrodo en posición ligeramente dorsal, o cambiando la trayectoria por una más lateral cuando la primera maniobra no fue efectiva, siempre tratando de alejar la punta del electrodo activo de la representación

tractográfica de las fibras intramesencefálicas del oculomotor.

La desviación conjugada de la mirada fue un fenómeno anecdótico tan solo presente en uno de los pacientes analizados (2/213 puntos estimulados, representando el 0.9% de los casos). La distancia media fue de 0.6 mm desde el punto estimulado a la representación volumétrica de las fibras frontopontinas.

Un fenómeno interesante registrado durante estos procedimientos, fue el hecho de que todos los efectos secundarios referentes a la estimulación aparecieron de forma más frecuente en el segundo lado intervenido, excepto la desviación no conjugada de la mirada, que fue más frecuente en el primer lado. Esta situación puede encontrar una explicación lógica en el hecho de que el desplazamiento de las estructuras intracraneales durante la cirugía se suele producir en dirección contraria al lado intervenido en primer lugar¹²⁴. Así pues, es fácilmente comprensible que las fibras del nervio oculomotor (mediales y ventrales respecto al NST) se fueran alejando lateralmente en el segundo lado respecto al NST, por lo que su estimulación pudo ser más infrecuente.

El análisis final de todos estos datos en presencia y ausencia de efectos secundarios, destaca algo que a pesar de parecer obvio nunca antes había sido demostrado, y es que a medida que el punto estimulado se aleja de la representación tractográfica del lemnisco medial, fibras corticoespinales, tercer par craneal y/o fibras frontopontinas del campo ocular frontal, la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios es significativamente menor. **Tabla 42**. En este sentido, parece evidente que la incorporación de las modernas técnicas de imagen como la tractografía basada en el Tensor de Difusión, deberían incorporarse a los protocolos de planificación en procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda.

VII.H Espacio Tridimensional Teórico basado en un Sistema de Coordenadas Cartesiano respecto al Punto Medio Intercomisural. Primer Paso para la Creación de un Atlas Estereotáctico Tridimensional

VII.H.1 Inyección de los puntos analizados en el Espacio Tridimensional

La inyección de las coordenadas de todos los puntos estudiados durante las fases experimental y clínica proporcionó varios datos interesantes. La típica

morfología de lente biconvexa o en forma de almendra del NST queda perfectamente demostrada en estas reconstrucciones. Además se pudo apreciar la localización de los puntos clásicos (12,-3,-4) y (-12,-3,-4) en el espesor del NST en el cuadrante anterolateral. Tras inyectar las coordenadas de los fascículos estudiados se apreció de una forma muy gráfica su situación respecto al NST, y especialmente respecto al cuadrante dorsoanterolateral del mismo. **Figura 70.**

La nube de dispersión que forman las coordenadas de las 22 dianas terapéuticas en cada lado se agruparon de una forma bastante homogénea en el cuadrante dorsoanterolateral del NST, ligeramente mediales y mas polares que el punto clásico, mientras que la nube formada por la inyección de las coordenadas de los puntos terapéuticos apareció ligeramente más dispersa aunque en estrecha relación con la nube anterior. **Figura 71.** En ambos casos (dianas anatómicas y terapéuticas), la representación del isocentro de las nubes de dispersión quedó localizada ligeramente más dorsal y más polar respecto a la diana clásica. **Figura 72.**

En cuanto al análisis de los efectos secundarios, los resultados fueron realmente gráficos, puesto que por ejemplo en el caso de la aparición de contracciones musculares tónicas, las nubes de dispersión de los puntos estimulados y de las fibras corticoespinales aparecieron prácticamente solapadas, mientras que cuando la estimulación no produjo efectos secundarios, ambas nubes de dispersión se encontraron bastante alejadas. **Figuras 73 y 77.** En cuanto a la aparición de parestesias, el dato más llamativo fue que en los 93 casos en los que la estimulación produjo este síntoma, la nube de dispersión se mostró extremadamente agrupada en el cuadrante dorsoanterolateral, pero ligeramente desplazada hacia el isocentro del NST, y por tanto más cerca del Lemnisco Medial. **Figura 78.** La nube de dispersión de los puntos en los que apareció una desviación no conjugada de la mirada no se mostró especialmente agrupada, pero la posición de la mayor parte de los puntos fue ventral respecto al punto diana clásico. **Figura 80.**

VII.H.2 Campo de Respuesta Eléctrica

Todos los datos obtenidos tanto en el estudio experimental como durante la fase clínica, fueron agrupados en un solo espacio tridimensional, inyectando sobre las reconstrucciones volumétricas del NST las distancias medias a los fascículos disecados desde la región dorsolateral del NST, así como las distancias desde los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de cualquier evento clínicos (positivo y/o negativo). Así pues se pudieron definir tres áreas en el espacio, creando tres volúmenes con un isocentro común (el punto de estimulación).

- (1) **Área de confianza anatómica:** viene representada por el volumen tisular comprendido entre las distancias medias desde el electrodo activo y los puntos más cercanos a cada uno de los fascículos disecados (fibras corticoespinales motoras, lemnisco medial, tercer par craneal y fibras frontopontinas descendentes). Este es el espacio anatómico libre de estructuras supuestamente relacionadas con los efectos adversos. La invasión de cualquiera de las estructuras de sustancia blanca por este volumen no implicaría la aparición de efectos secundarios.
- (2) **Área de respuesta eléctrica positiva:** representada por el volumen tisular delimitado entre el electrodo activo en presencia de respuesta clínica favorable sin efectos adversos, y el punto más cercano en el espesor de los fascículos estudiados.
- (3) **Área de efectos adversos:** esta es la región más pequeña de las tres, y hace referencia al volumen tisular delimitado entre el electrodo activo en presencia de alguno de los efectos adversos analizados, y el punto más cercano en el espesor de los fascículos responsables. De forma que a medida que dicho volumen se acerque a los fascículos en los alrededores del NST, mayor será la posibilidad de provocar su activación.

El campo eléctrico generado por los electrodos de Estimulación Cerebral Profunda no se puede estudiar in vivo, sin embargo el análisis de las áreas

(2) y (3) permitió la introducción del término campo de respuesta eléctrica. Este concepto hace referencia al margen de seguridad del que se dispone durante la estimulación del NST. Cuando el desplazamiento del polo activo del electrodo de estimulación se acerque lo suficiente a uno de los fascículos analizados como para que el área 3 contacte con él, aparecerán efectos secundarios, mientras que cuando todos los fascículos responsables queden alejados de dicho campo de respuesta eléctrico, y el polo activo se encuentre lo más centrado posible en el espesor del área dorsoanterolateral del NST, se obtendría un adecuado control de la sintomatología motora.

VII.H.3 Atlas Estereotáticos Clásicos. Transformación de los espacios biplanares a espacios tridimensionales

Los atlas biplanares impresos fueron las primeras herramientas empleadas para la identificación de las distintas estructuras anatómicas para la planificación de procedimientos en Neurocirugía Funcional. La necesidad de una visión tridimensional de estas áreas profundas y extremadamente funcionales provocó el interés inicial para el desarrollo de atlas digitalizados. Estas herramientas no son más que la representación tridimensional de las imágenes que ofrecen las secciones histológicas. Para la elaboración de estos atlas se necesita llevar a cabo una serie de transformaciones lineales. Estos procedimientos matemáticos presentan el problema de la distorsión de la forma y de la orientación de las estructuras anatómicas que contienen. En este sentido, la principal razón para promover el estudio tridimensional de la unión diencefalo-mesencefálica en especímenes cadavéricos es la necesidad de mejorar el conocimiento del NST y estructuras vecinas, así como los métodos para la localización de dicha diana en procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda. Este tipo de estudios anatómicos junto con las modernas técnicas de imagen podría promover la creación de atlas tridimensionales híbridos para su uso en procedimientos Funcionales.

El espacio tridimensional generado a partir de los datos experimentales y clínicos de el estudio presentado en este trabajo de investigación puede servir como primer paso para el desarrollo de un atlas tridimensional individualizado

para cada paciente. Aunque más estudios como este deberían confirmar su utilidad, los resultados obtenidos han facilitado en los 22 pacientes la comprensión de los hallazgos intraoperatorios, estando en absoluta concordancia con las decisiones tomadas.

VIII. CONCLUSIONES

1. Una minuciosa disección microanatómica de la unión diencéfalo – mesencefálica ofrece una clara visión tridimensional de dicha región, facilitando así la comprensión de la posición y relaciones entre las numerosas estructuras anatómicas contenidas en tan reducido volumen tisular. Este tipo de disecciones en comparación con los atlas histológicos biplanares, proporcionan una información anatómica mucho más completa y comprensible desde un punto de vista quirúrgico, facilitando así la comprensión de los hallazgos clínicos intraoperatorios. Además de la gran información visual aportada por estas descripciones anatómicas, la creación de un espacio cartesiano en cada una de las piezas disecadas permite el cálculo de las distancias relativas existentes entre el NST y las estructuras clínicamente relevantes que lo rodean, destacando que todas ellas se encuentran contenidas en un reducido volumen con distancias muy pequeñas respecto al NST [3.35 -14.35 mm].

2. La incorporación de las secuencias de Resonancia potenciadas en T2, así como los resultados de la tractografía basada en el Tensor de Difusión permiten la visualización directa de estructuras tan relevantes en los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda como puedan ser los Núcleos Rojo y Subtalámico, así como fascículos de sustancia blanca como las fibras motoras y frontopontinas de la Cápsula Interna, el Lemnisco Medial, e incluso las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal. Además de su visualización biplanar y tridimensional, y gracias a los procedimientos de Neuronavegación, se puede apreciar en todo momento durante el procedimiento quirúrgico la relación entre la punta del microelectrodo y las estructuras recién descritas, permitiendo así una mayor versatilidad y facilidad en el momento de cambiar el punto diana o incluso la trayectoria previamente planificada.

3. Estas modernas técnicas de imagen tienen la capacidad de facilitar la creación de un espacio tridimensional individualizado para cada enfermo, resaltando las estructuras anatómicas implicadas en la cirugía de estimulación para el tratamiento de la EP. De esta forma se podría elegir el punto diana siguiendo un procedimiento puramente anatómico, directamente sobre el NST y con una trayectoria lo más alejada posible respecto a los tractos de sustancia

blanca que lo rodean. Las reconstrucciones volumétricas del NST han permitido comprobar que es la región dorsoanterolateral del NST la que ofrece un mayor beneficio clínico tras la estimulación.

4. Métodos de planificación del punto diana conocidos como métodos directos o anatómicos indirectos, como el método basado en el NR, se han mostrado claramente más eficaces y precisos que los clásicos métodos probabilísticos indirectos, hecho que no solo facilitaría los procedimientos quirúrgicos, sino que además proporcionaría un mayor confort y seguridad para los enfermos, al acortar los tiempos y disminuir el número de trayectorias.

5. La estimulación de un punto determinado en el espesor de la unión diencefalo – mesencefálica provoca la activación de determinados fascículos de sustancia blanca a medida que dicho punto se acerque a la representación tractográfica de los mismos, provocando así la aparición de los clásicos efectos adversos. Es por ello que la introducción de los resultados de la tractografía de dichos fascículos entre los estudios de imagen básicos puede resultar de gran ayuda durante la elección del punto diana y también durante el procedimiento quirúrgico, con el objetivo de optimizar las trayectorias y corregir las mismas cuando aparezcan determinados efectos secundarios indeseables.

6. El tratamiento de todos estos datos anatómicos, de imagen y de respuesta eléctrica de forma individualizada mediante un software que permita la implementación de estructuras y coordenadas en un espacio tridimensional cartesiano, facilita enormemente la elección de los puntos diana más adecuados en el espesor de la región dorsoanterolateral del NST de cada paciente, lo suficientemente alejado de cada uno de los fascículos de sustancia blanca cuya activación produzca los clásicos efectos adversos. Este espacio anatómico cartesiano representaría el concepto de atlas tridimensional individual, y su elaboración tan solo requiere de un software informático adecuado, los datos anatómicos proporcionados en este trabajo, así como la información proporcionada por las secuencias de imagen clásicas, las potenciadas en T2, y la tractografía de los haces de sustancia blanca escogidos en cada caso.

IX. ANEXO

IX.A Figuras

Figura 1. Portada y una de las ilustraciones interiores de 'De Humani Corporis Fabrica' de Andrea Vesalius, publicado en Basilea en el año 1543

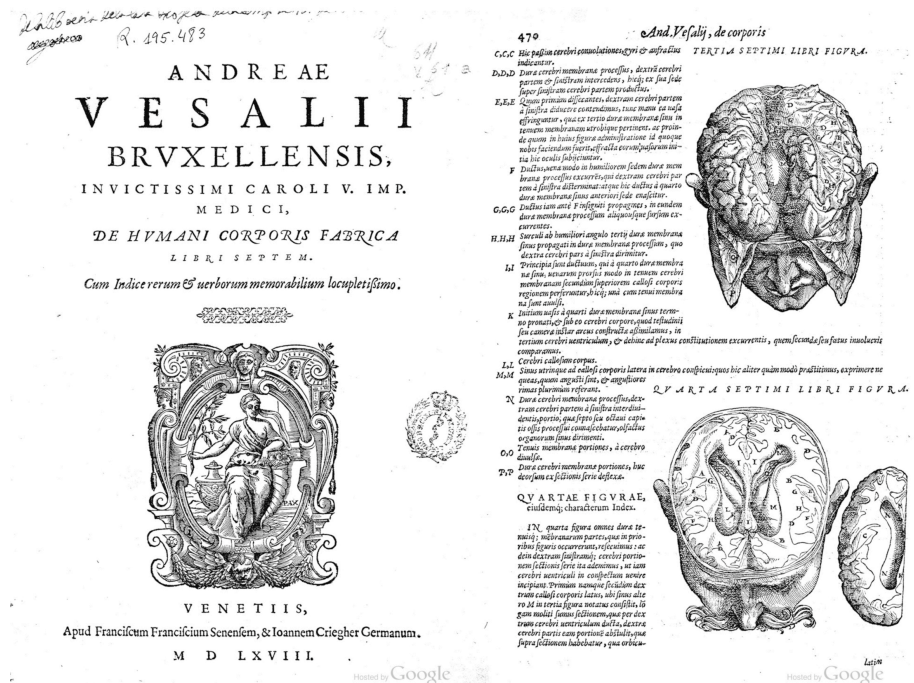


Figura 2. Portada y varias de las ilustraciones interiores de 'Cerebri Anatome' de Thomas Willis, publicado en el año 1664

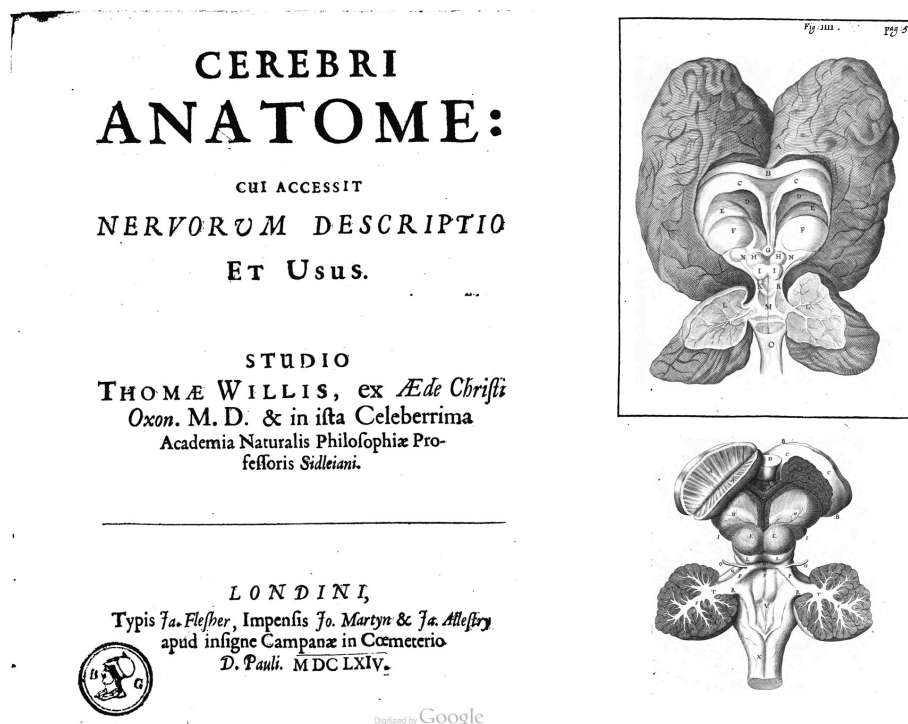


Figura 3. Portada y varias de las ilustraciones interiores de 'Neurographia Universalis' de Raymond Vieussens, publicado en el año 1684

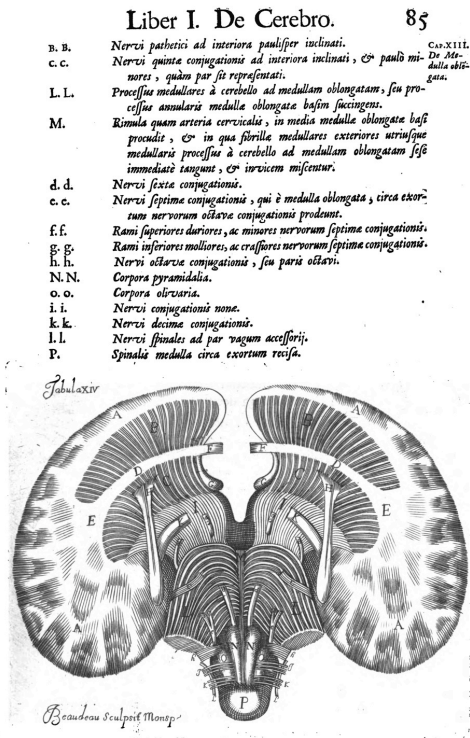
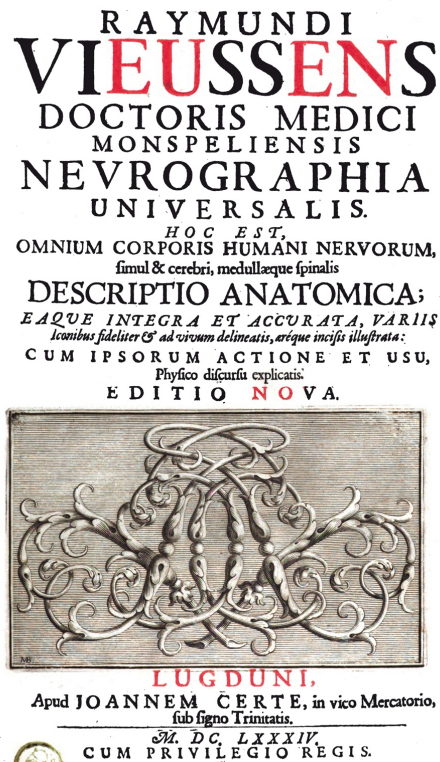


Figura 4. Diferentes ilustraciones extraídas del libro 'Traité d'Anatomie et de Physiologie' de Vicq d'Azyr, publicado en París en 1786

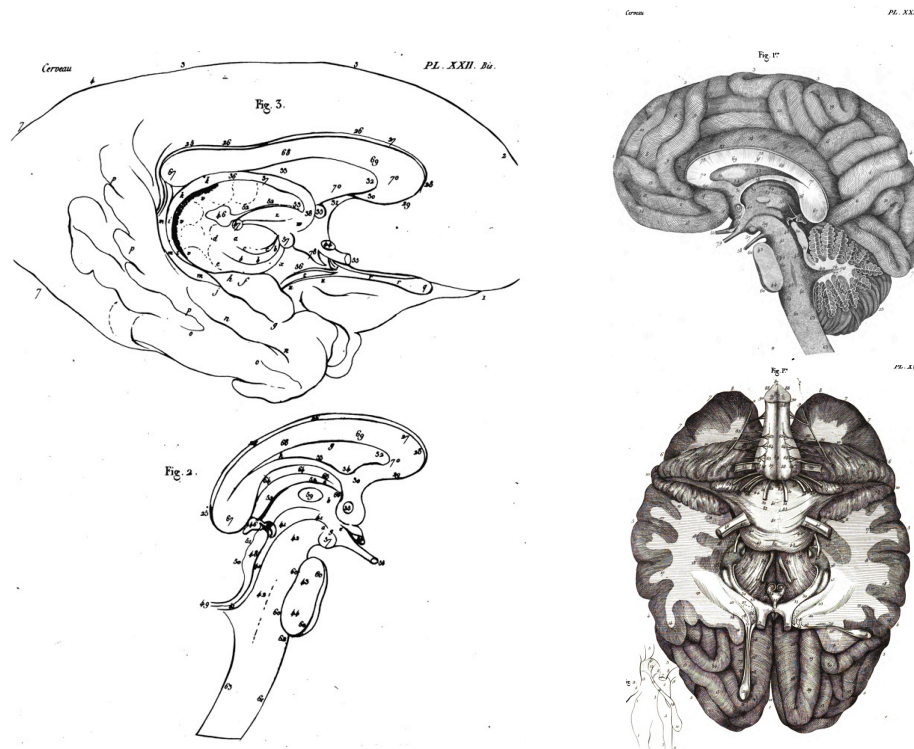


Figura 5. Representación gráfica del estereoencefalotomo diseñado por Spiegel y Wycis (A); primer marco de estereotaxia de Leksell (B)

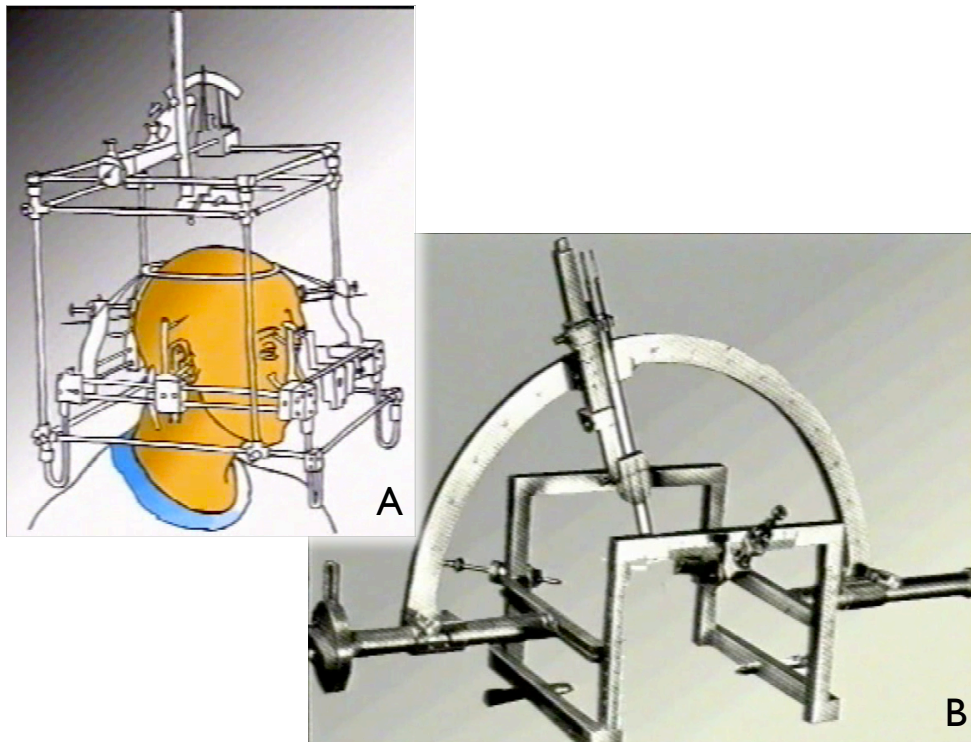


Figura 6. En estas fotografías se muestra la colocación del marco y procedimiento tests de estimulación durante uno de los primeros procedimientos llevados a cabo por el Dr. Barcia en el Hospital Clínico Universitario de Valencia

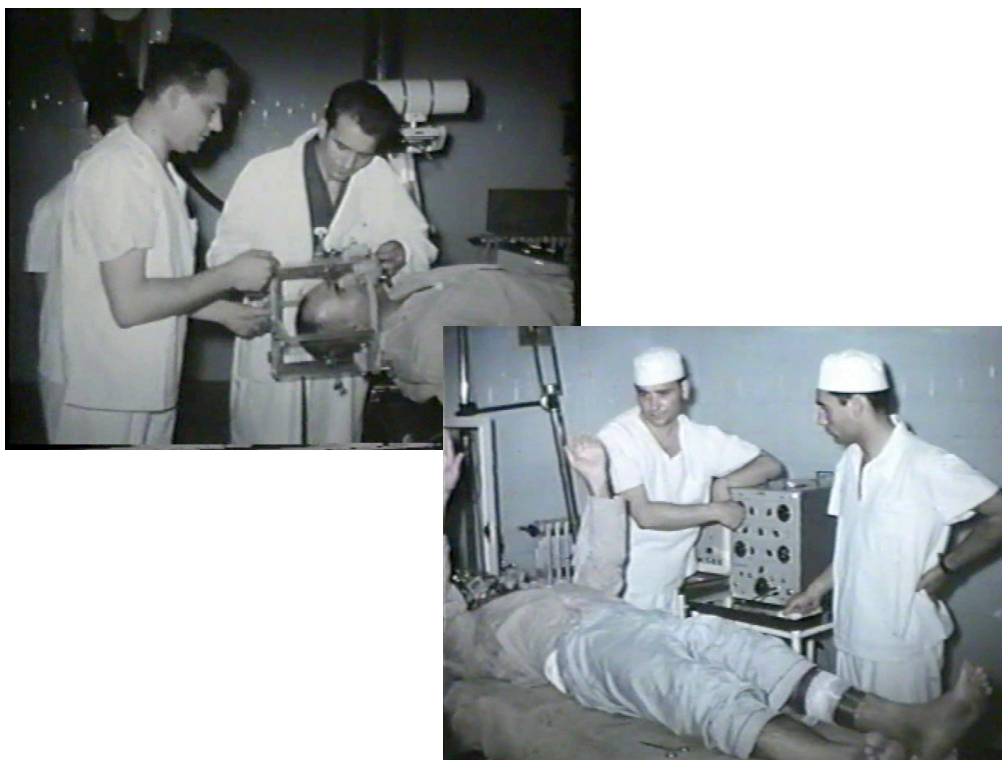


Figura 7. Retratos de Jules Bernard Luys (A) y Auguste Forel (B)

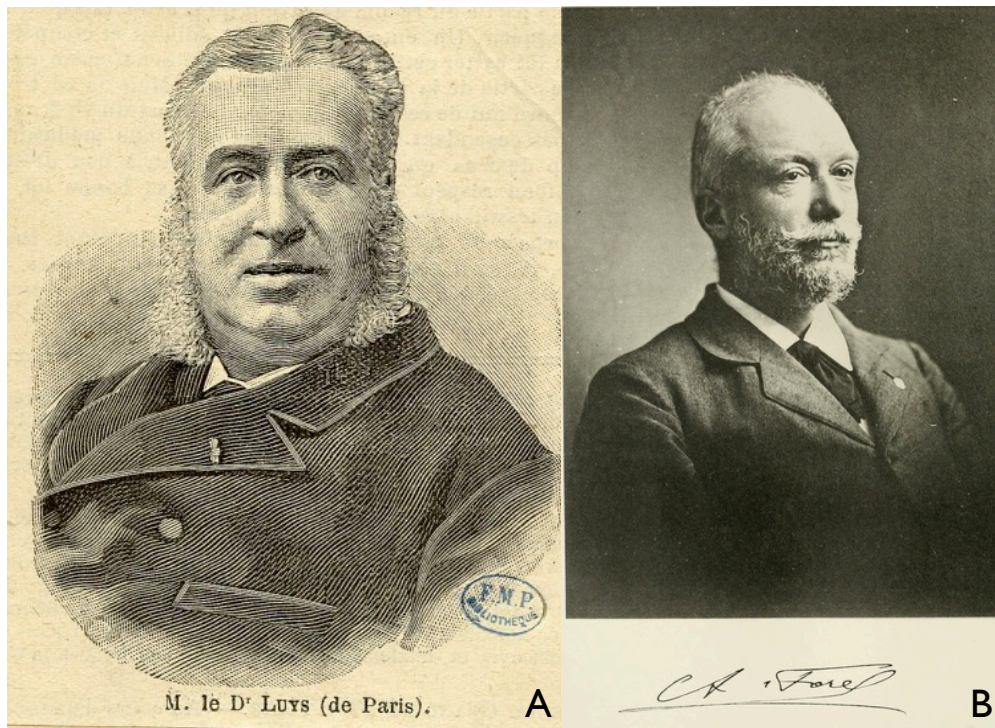


Figura 8. Diferentes vistas de una reconstrucción volumétrica tridimensional de los Núcleos Subtalámico (azul) y Rojo (rojo) en un espacio virtual con el '0' en el sistema de coordenadas a nivel del punto medio intercomisural. Se puede apreciar claramente la forma de lente biconvexa del NST, y su compleja orientación respecto a los tres planos clásicos que se toman a nivel de los estudios de imagen cerebrales

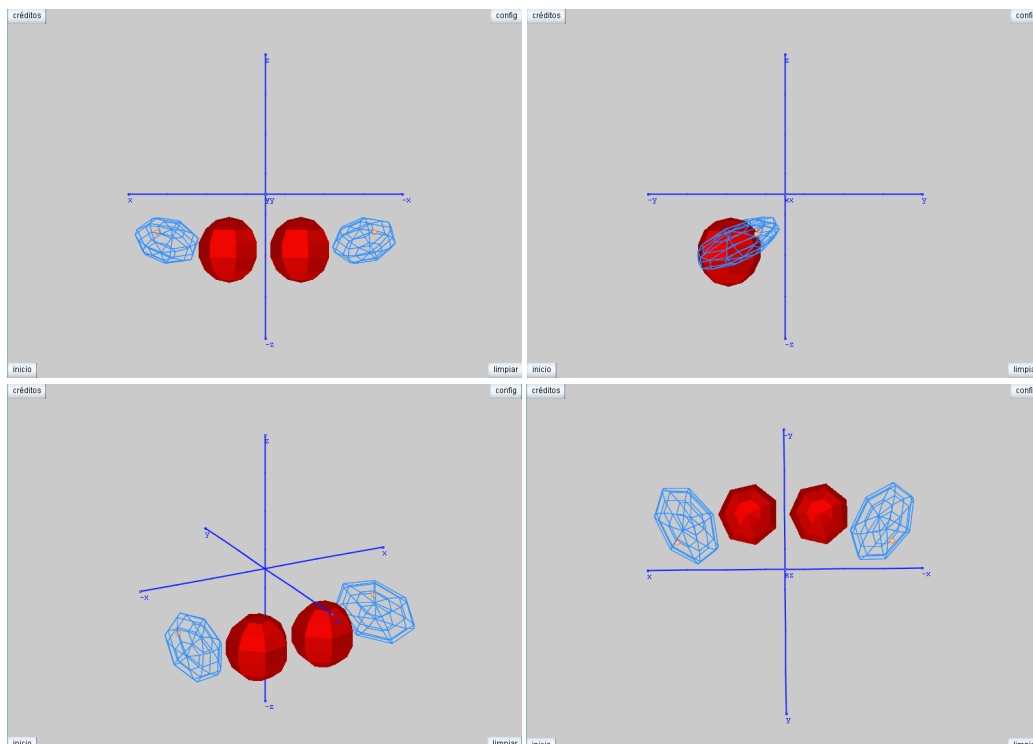


Figura 9. Representación somatotópica del NST en Macaca fuscata (reproducido de Nambu et al. 1996)

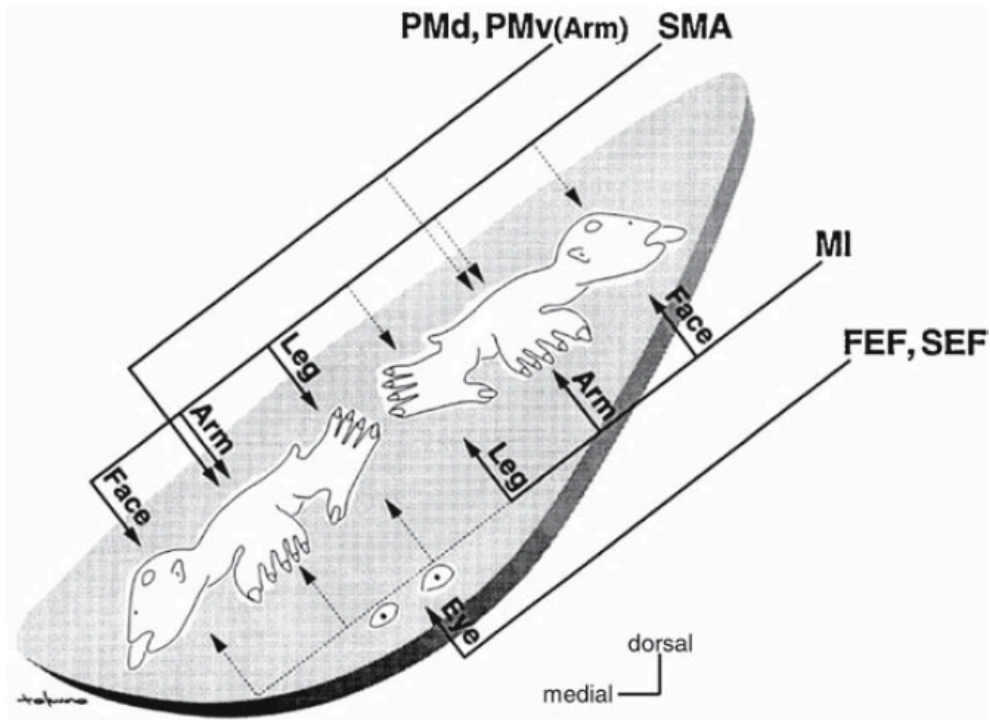


Figura 10. Captura de pantalla del Neuronavegador, en la que se muestran los puntos escogidos en la línea media (Midline) para la calibración de las imágenes, así como las comisuras anterior (AC) y posterior (PC) para el cálculo del punto medio intercomisural.

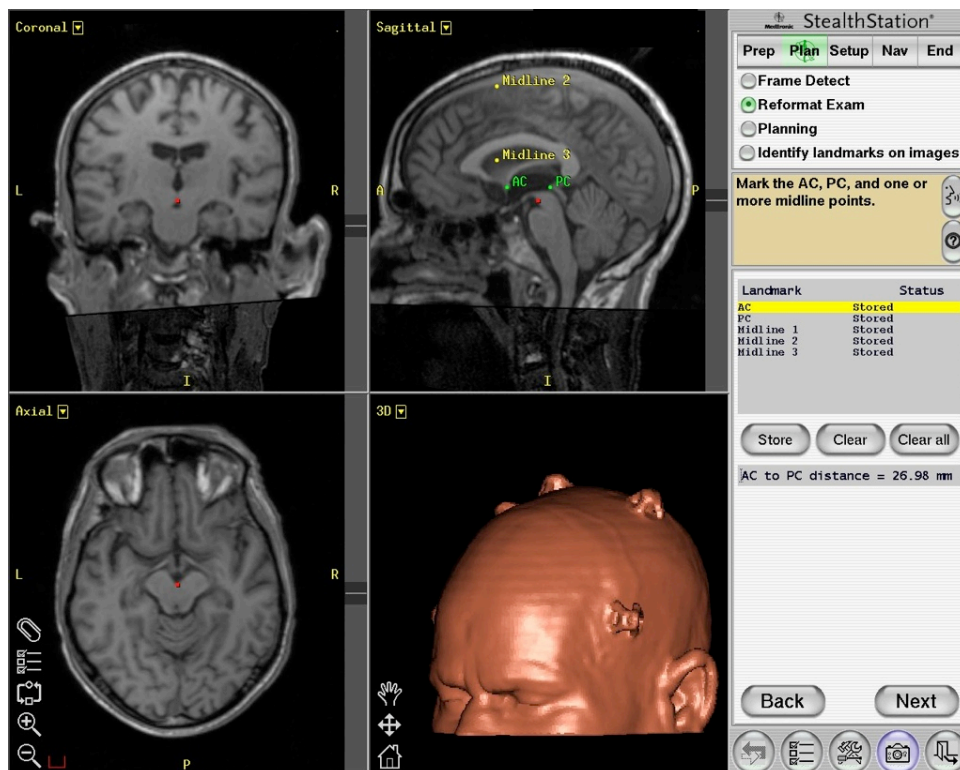


Figura 11. Corte Coronal de un estudio anatómico de Resonancia Magnética 3 Teslas, potenciado en T2, en el que se aprecia con suficiente definición el NR a ambos lados del suelo del tercer ventrículo, y en una posición más lateral no puede distinguir completamente entre el límite dorsal de la Substantia Nigra y el NST.

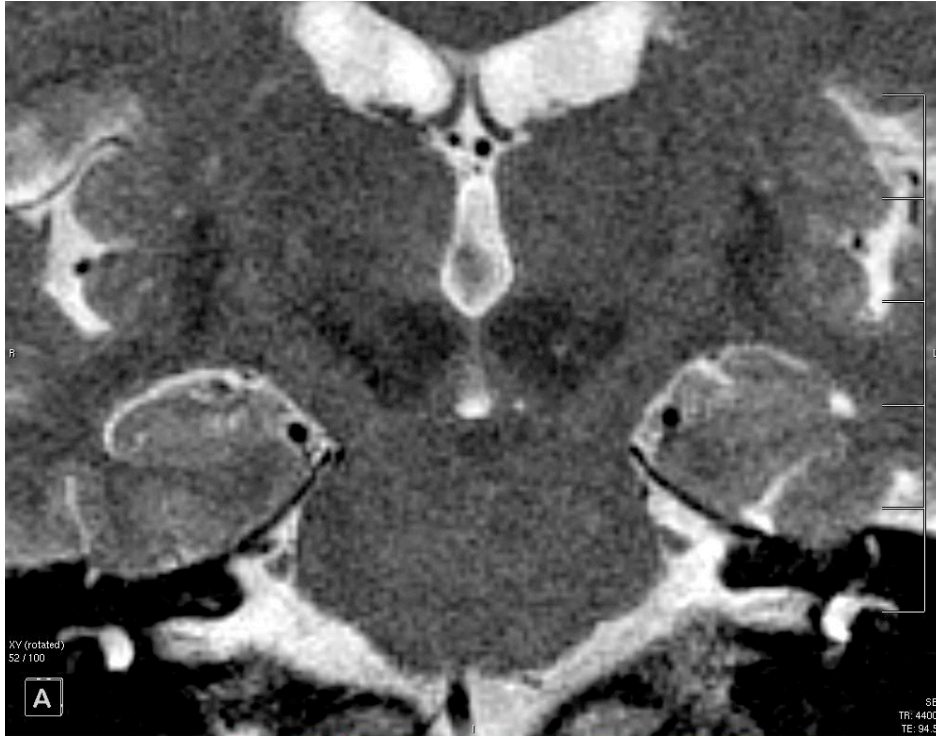


Figura 12. Reconstrucción tridimensional mediante tractografía basada en el Tensor de Difusión del cuerpo calloso (naranja), cíngulo (rosa), vía corticoespinal motora (azul), fibras talamocorticales somatosensitivas (rojo), fibras frontopontinas (amarillo), y tercer par craneal (verde).

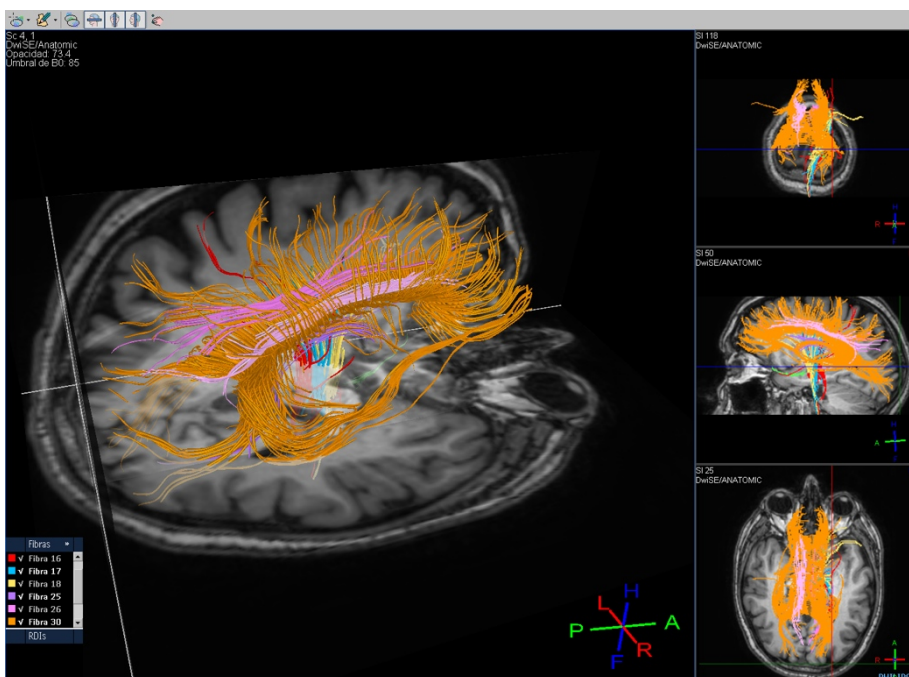


Figura 13. Reproducción idealizada del campo eléctrico (rojo) generado por un electrodo de Estimulación Cerebral Profunda (amarillo/verde) implantado sobre el NST (azul) en la unión diencefalo – mesencefálica.

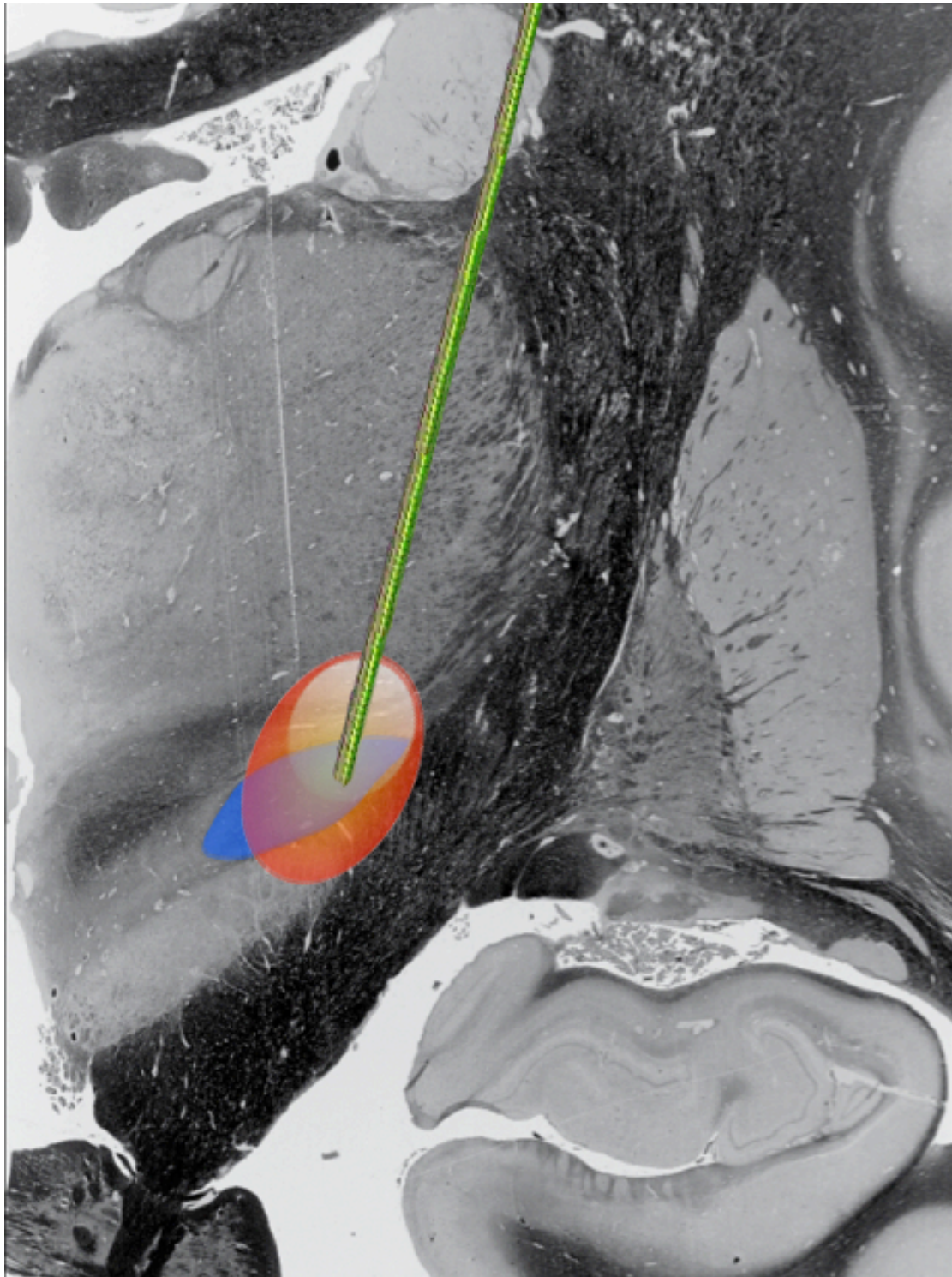


Figura 14. Microscopio y material quirúrgico empleado para las disecciones.



Figura 15. Ejemplo de la doble captura de la misma pieza desde dos ángulos distintos con el objetivo de crear una imagen tridimensional.

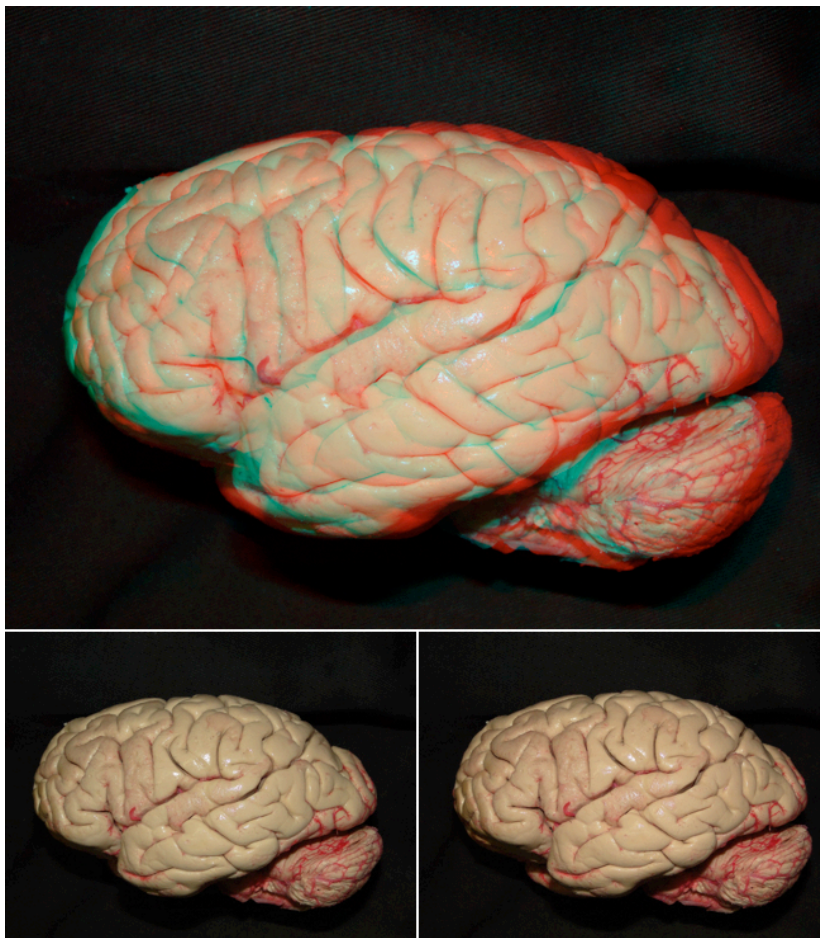


Figura 16. Diferentes instrumentos empleados durante los procedimientos de Estimulación Cerebral Profunda sin marco ("frameless").

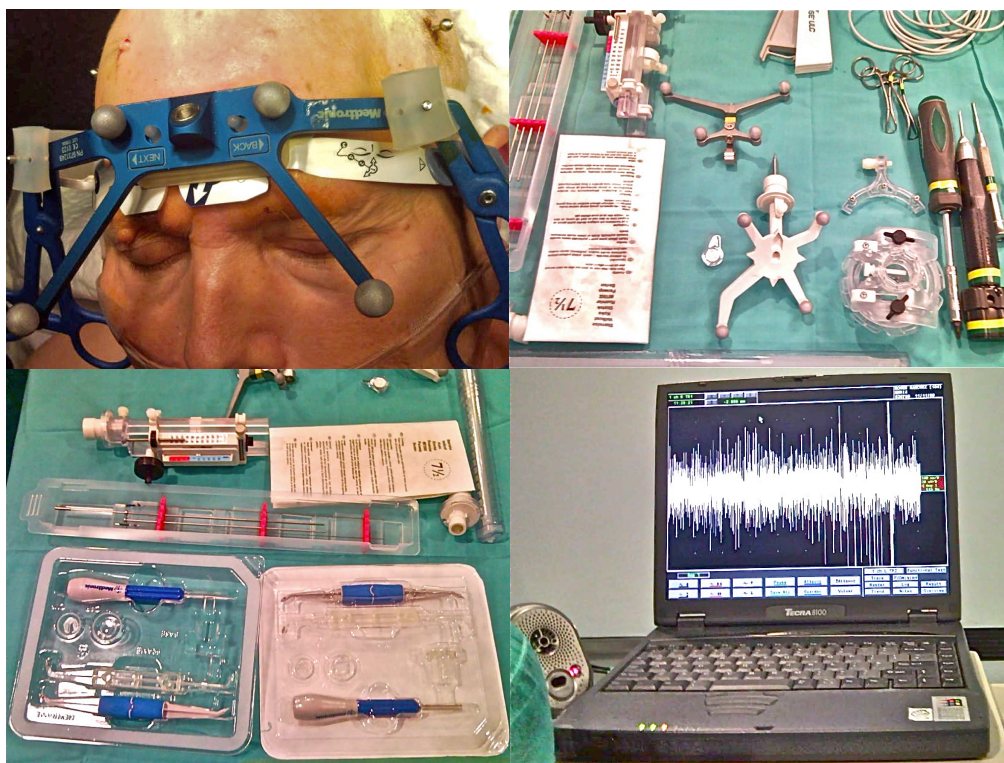


Figura 17. Suspensión basilar de cada uno de los especímenes durante 2-3 meses en formaldehído (10%).

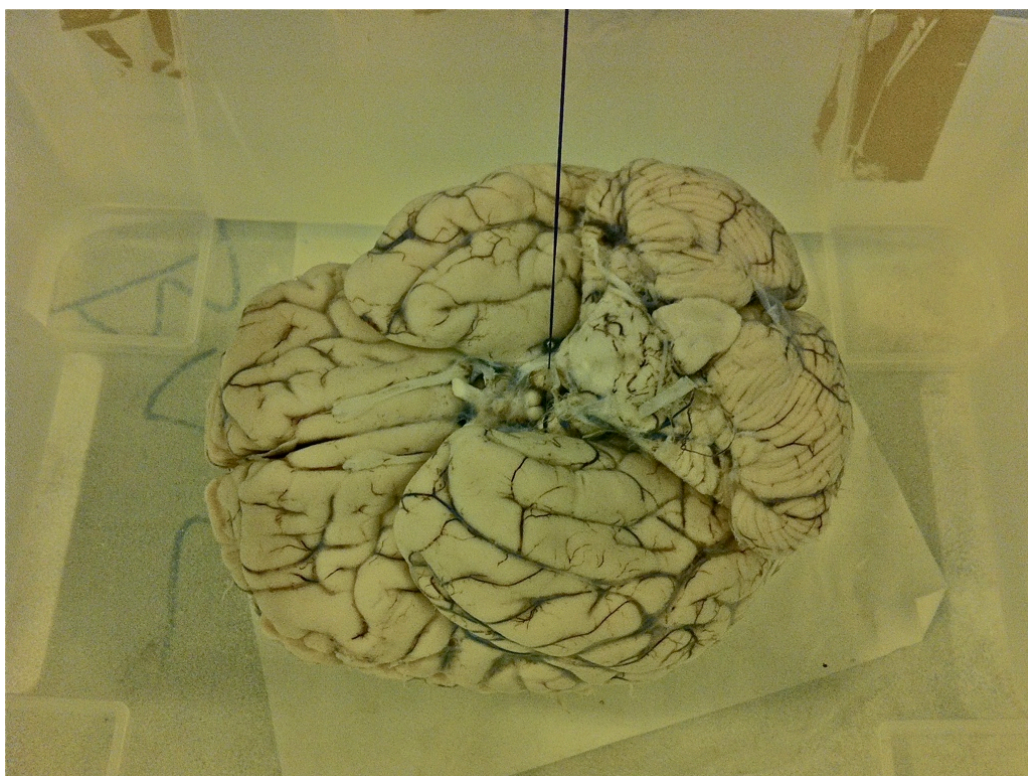


Figura 18. Representación cortical de las áreas somatosensitiva (rojo) y motora (azul) primarias, así como del Campo Ocular Frontal (amarillo).



Figura 19. Principales referencias anatómicas en la cara medial hemisférica: nervio oculomotor (IIIcn), comisura anterior (ac), agujero de Monro (fM), glándula pineal (hb), comisura hanenular (hbc), hipotálamo (hy), colículo inferior (ic), lámina terminalis (lt), cuerpo mamilar (mmb), quiasma óptico (och), comisura posterior (pc), unión pontomesencefálica (pmj), colículo superior (sc), surco hipotalámico (sl), stria medullaris thalami (smt), y tálamo (th).

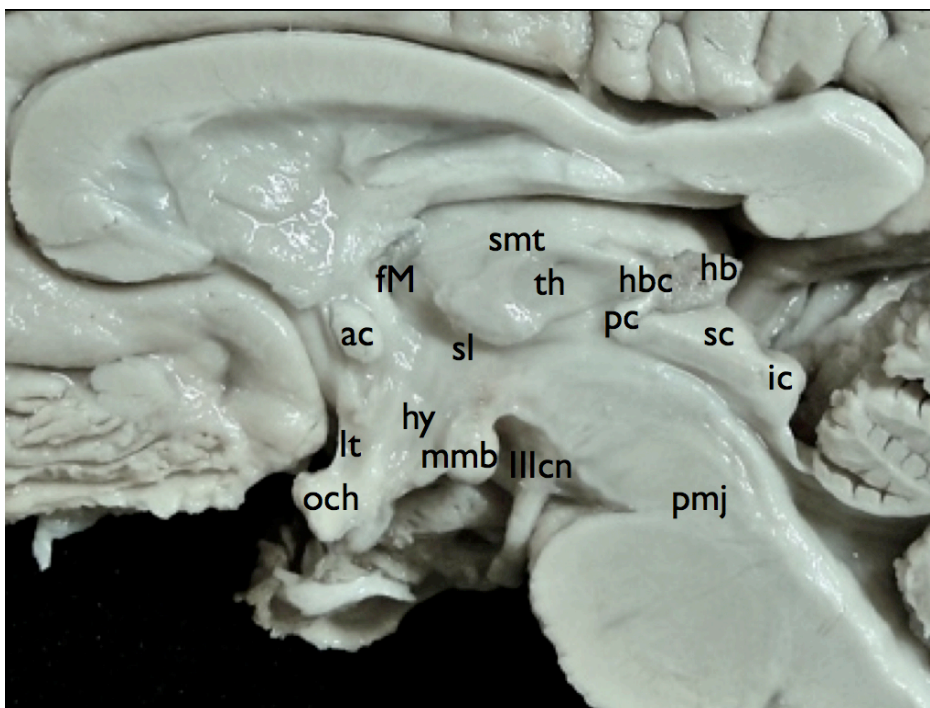


Figura 20. Resultado final de la pieza vista desde la cara lateral (a) y latero caudal (b) tras cortar la cápsula interna a nivel de su incorporación a la corona radiata.

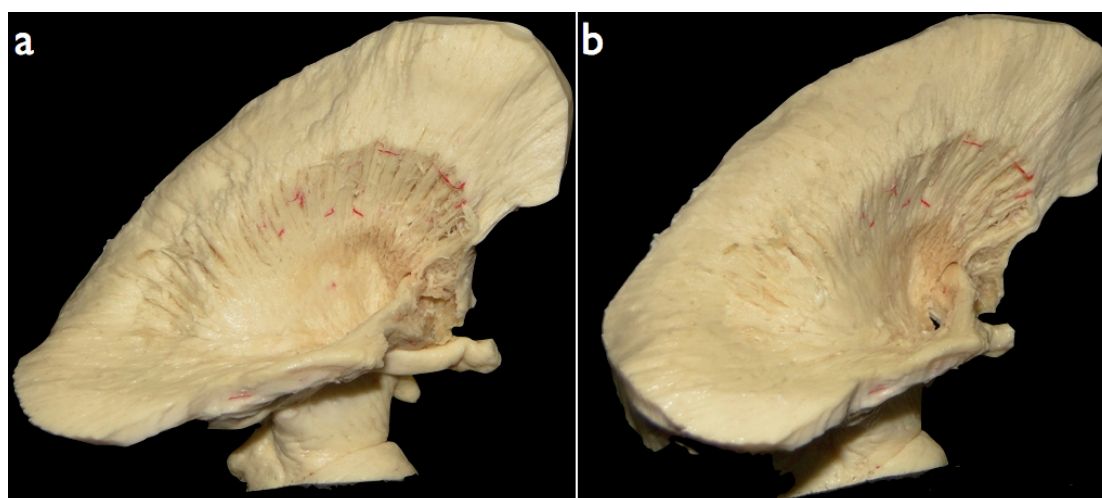


Figura 21. Método de cálculo de coordenadas a partir del punto medio intercomisural aplicado a los especímenes anatómicos.

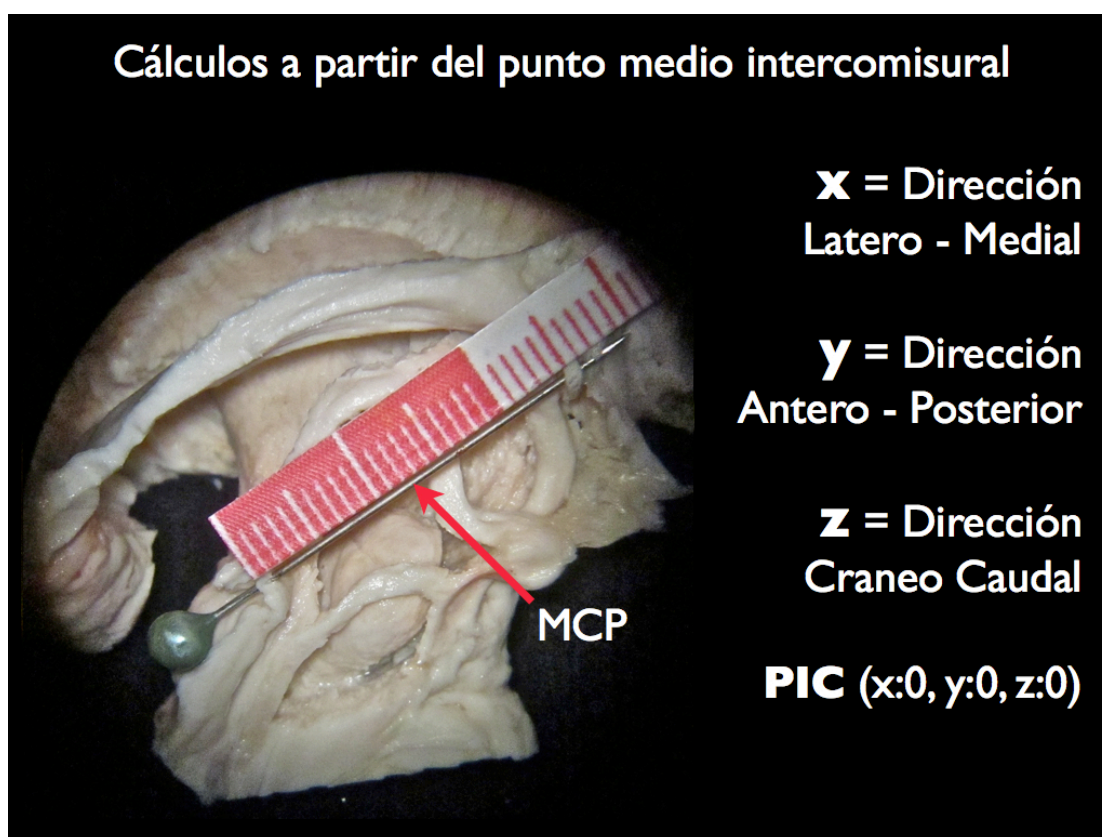


Figura 22. Cálculo de las coordenadas del punto más cercano al NST en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial de uno de los especímenes disecados (A); eje de las y (B); eje de las x (C); y eje de las z (D).

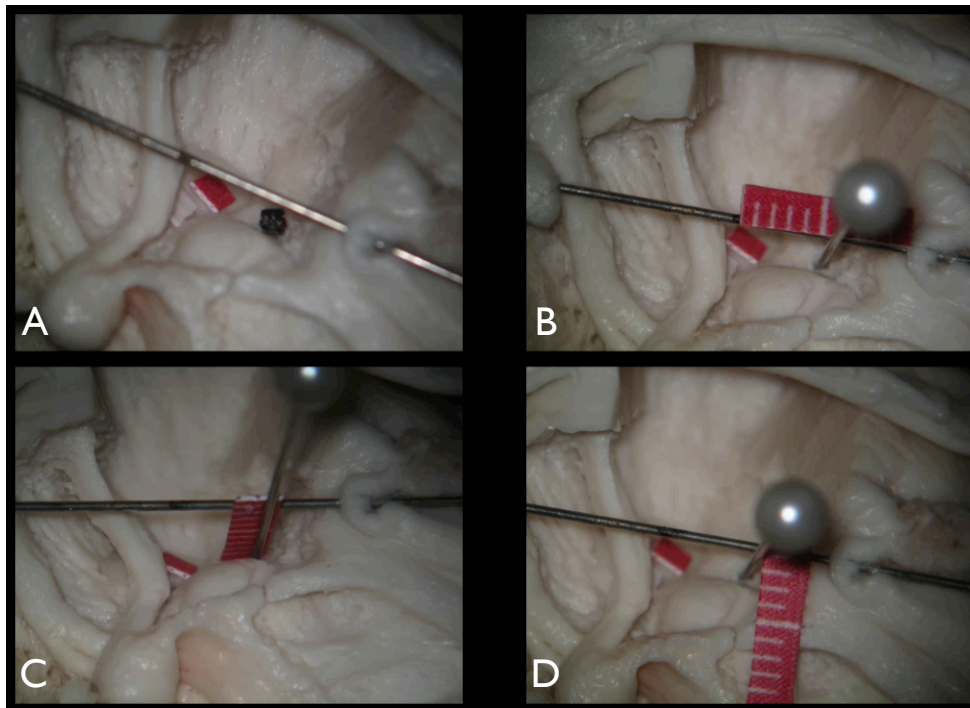


Figura 23. Inyección de las coordenadas empleadas para la localización del NST (12,3,4) tras correregistro y asignación de los 3 puntos de línea media, así como las comisuras anterior y posterior.

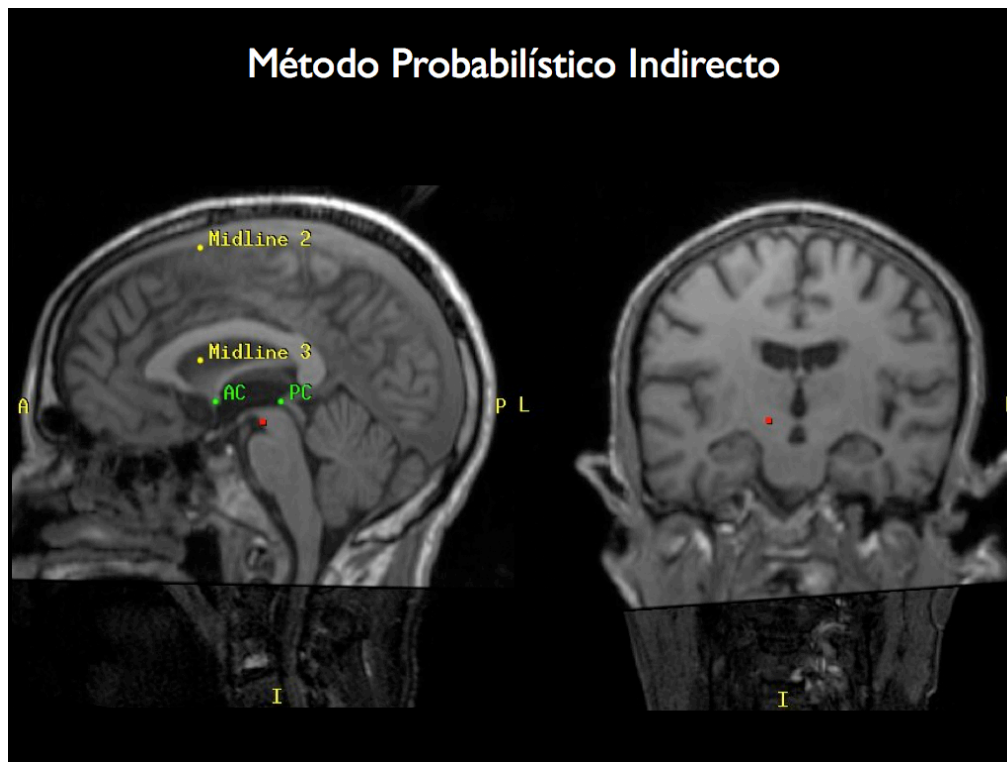


Figura 24. Planificación del punto diana y del punto de entrada. En las imágenes de Resonancia Magnética potenciadas en T2 se ha sobreimpuesto el atlas de Schaltenbrand.

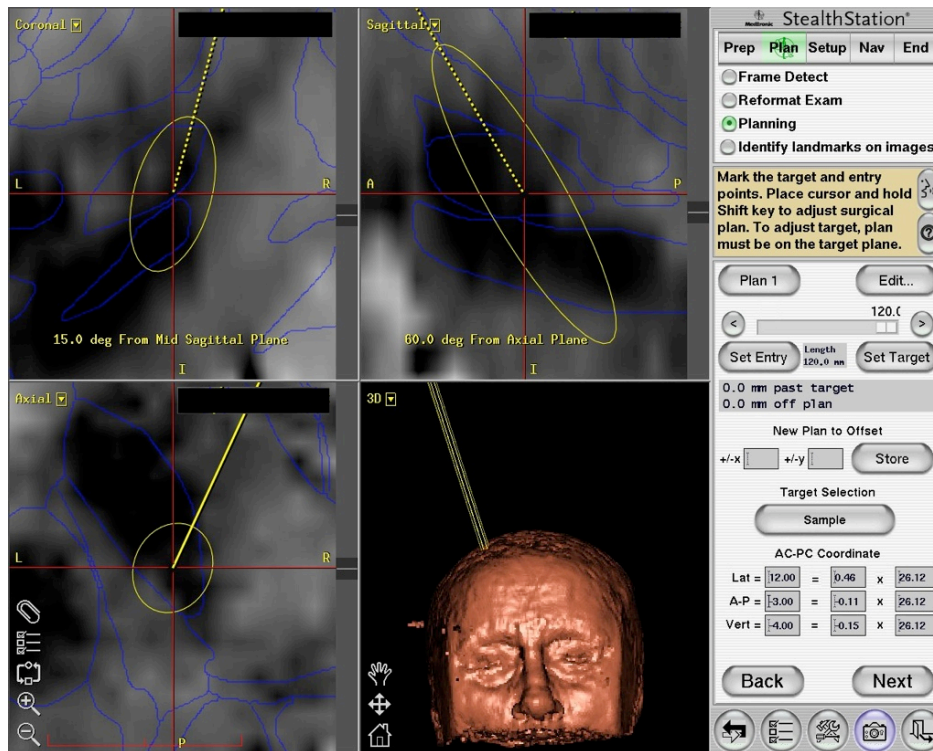


Figura 25. Método de localización de la diana en el espesor del NST a partir de la posición del NR. Cortes coronales (A y B), y axiales (C y D).

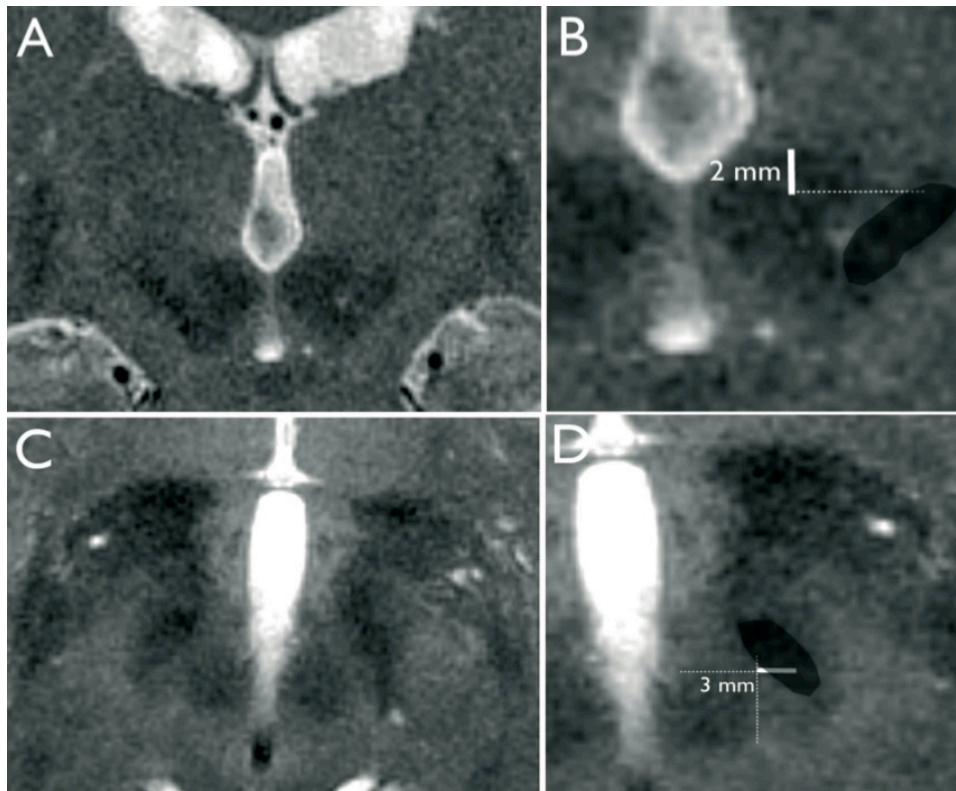


Figura 26. Segmentación semiautomática de los Núcleos Rojo y Subtalámico, y consiguiente reconstrucción volumétrica.

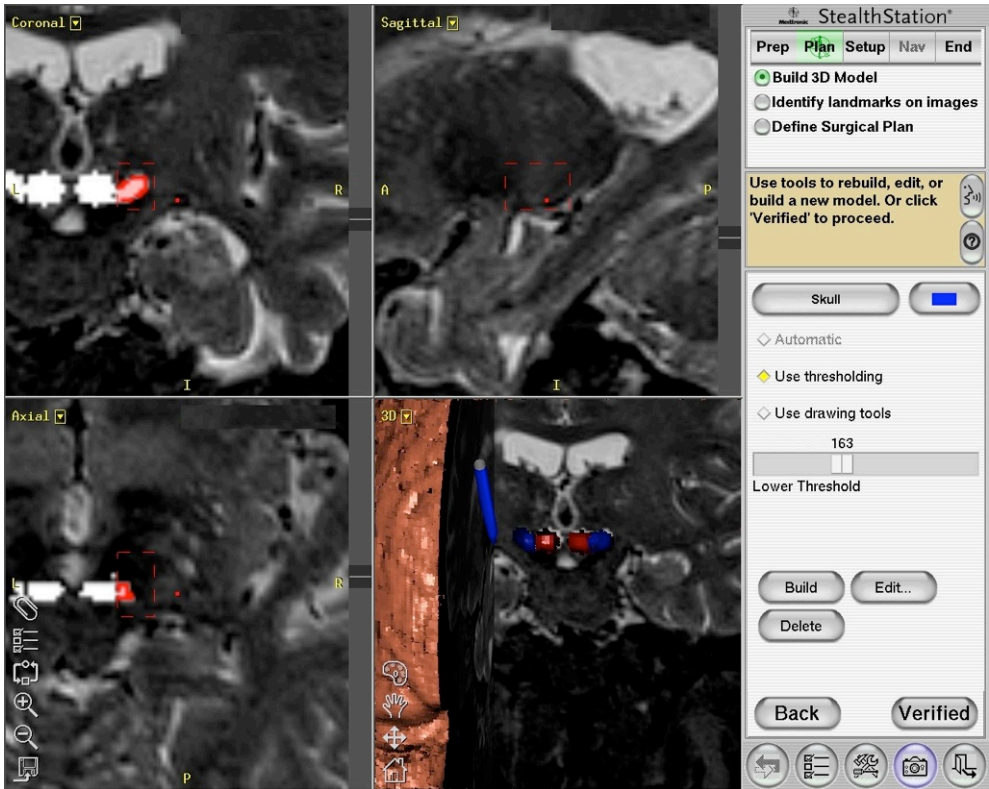


Figura 27. Reconstrucción tridimensional de los tractos analizados: proyecciones somatosensitivas (rojo), haz motor de la cápsula interna (azul), fibras frontopontinas (amarillo), y tercer par craneal (verde).

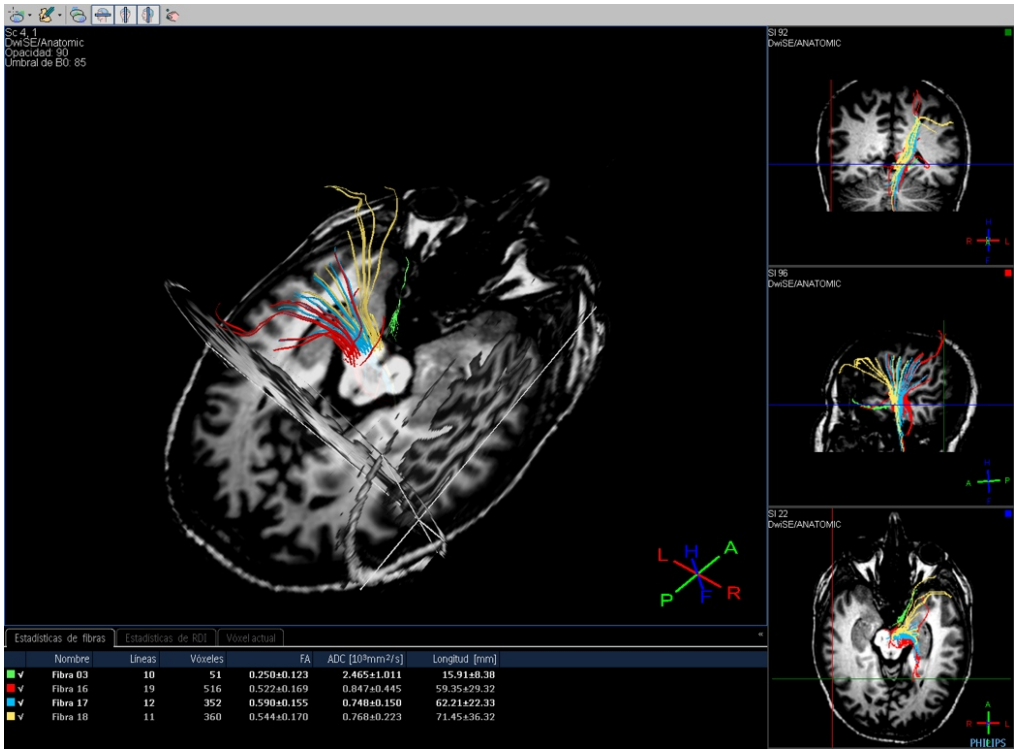


Figura 28. Representación gráfica de las dos regiones de interés (flechas amarillas) empleadas para la tractografía de las fibras corticoespinales originadas en el área motora primaria y que descienden hasta el pedúnculo cerebral.

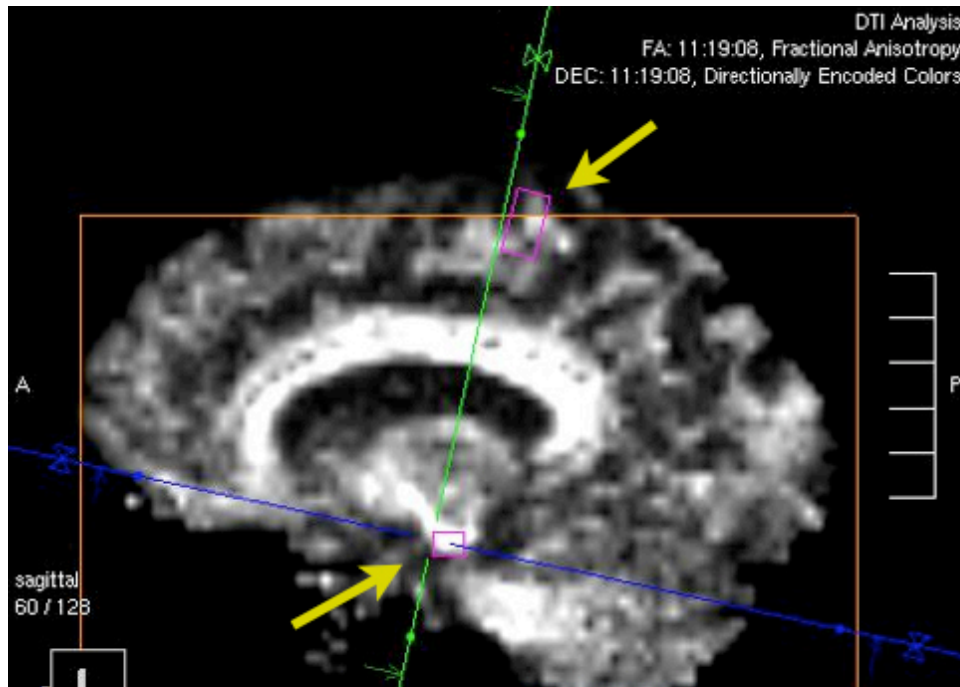


Figura 29. Tractografía (Ay C) y segmentación volumétrica (B) de las fibras del tercer par craneal. Captura de pantalla durante uno de los procedimientos de estimulación en la que se muestra la relación entre la punta del electrodo (punto rojo) y la representación de las fibras intramesencefálicas en blanco (D).

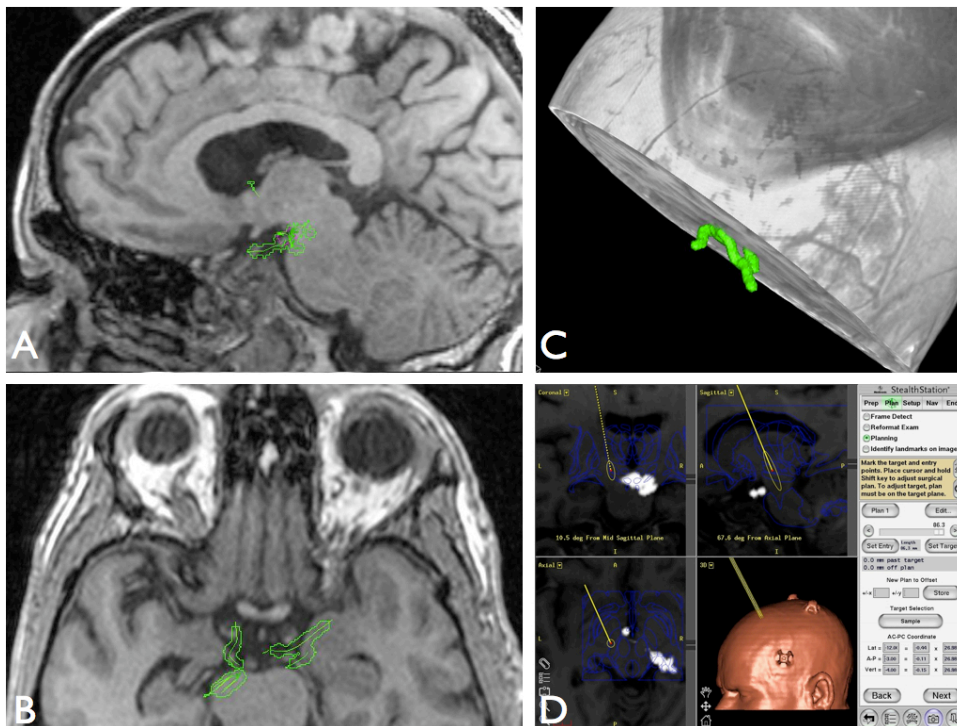


Figura 30. Captura de pantalla del Neuronavegador, en la que se muestra la precisión alcanzada durante la fusión de las imágenes. En este ejemplo se muestra la fusión del estudio anatómico con las fibras motoras corticoespinales y el estudio de referencia 3D potenciado en T1.

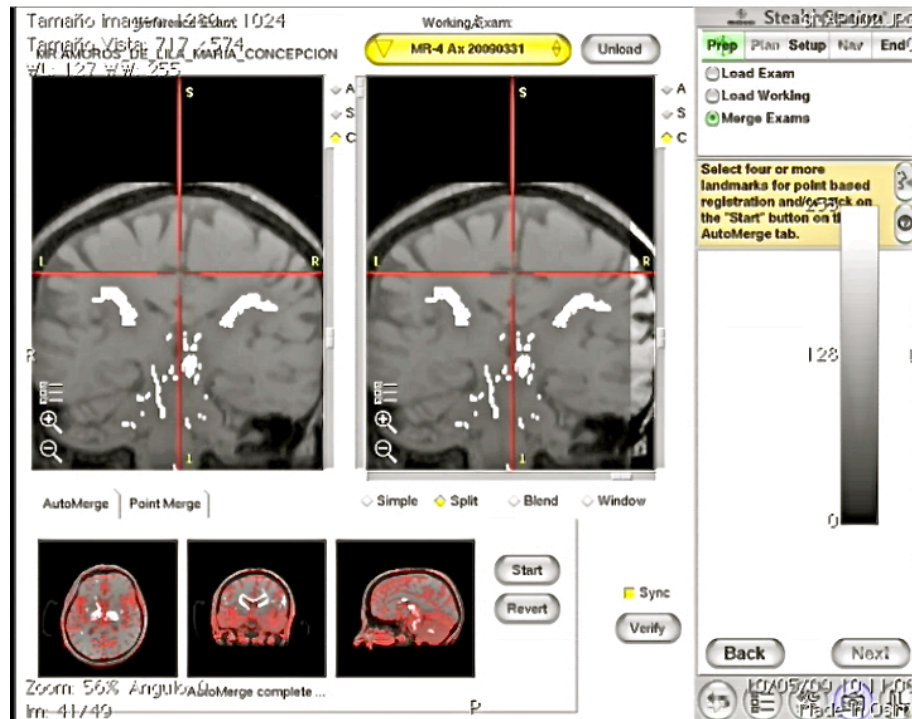


Figura 31. Resultado de la planificación y fusión de todos los estudios de imagen en la que se aprecia la posición de la diana clásica calculada mediante el método indirecto probabilístico (punto rojo) y su relación respecto al volumen segmentado del NST y a la digitalización del atlas de Schaltenbrand.

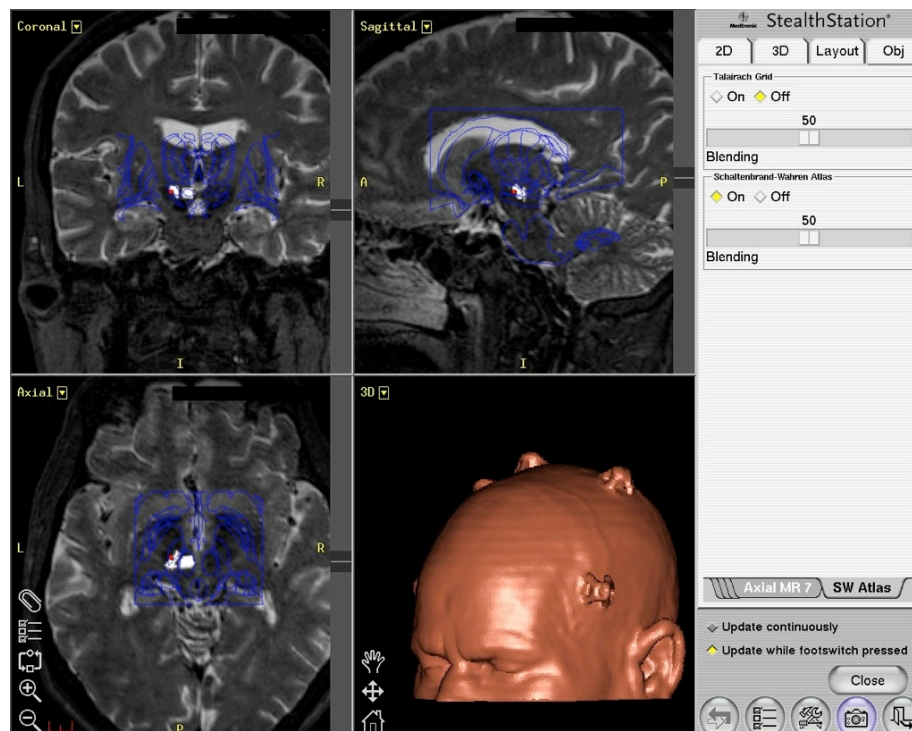


Figura 32. Corregistro de las fiducias con la referencia externa reconocida por el Neuronavegador.

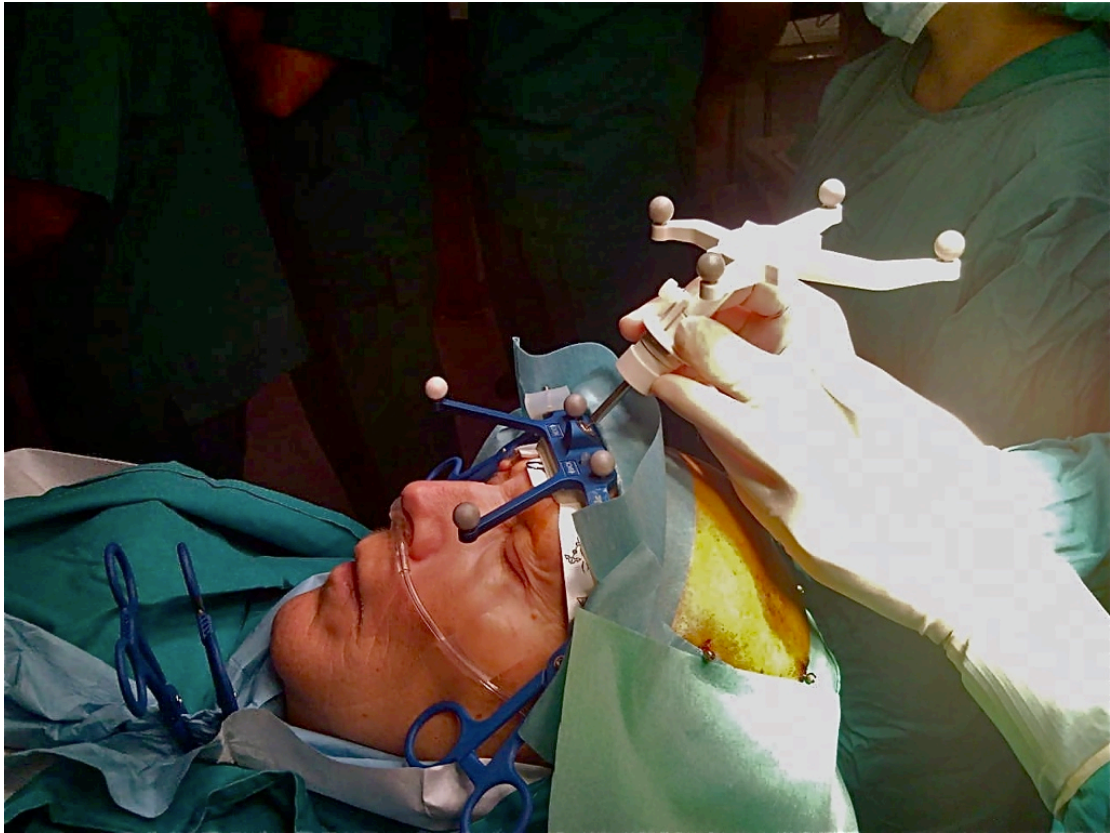


Figura 33. En esta ilustración se muestran de izquierda a derecha, la torre de introducción, una representación artística de la trayectoria seguida por el electrodo y las estructuras que atraviesa durante su recorrido, así como las distintas actividades eléctricas espontáneas que se pueden obtener durante el microrregistro.

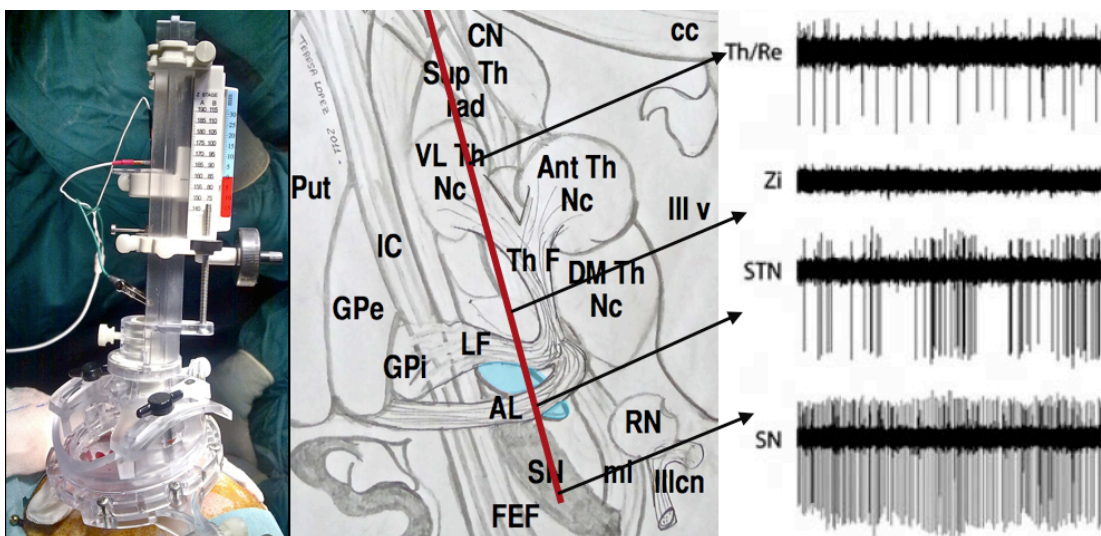


Figura 34. Planilla de recogida de eventos electrofisiológicos intraoperatorios. En ella se detallan la actividad espontánea de las áreas mapeadas mediante el signo ‘+’, así como la posible aparición de efectos secundarios.

Name:		Identification Number:						Date of surgery:			
LEFT SIDE											
Stereotactic Target Distance	Central Track		Medial Track		Lateral Track		Anterior Track		Posterior Track		
	MER STN	Side effects	MER STN	Side effects	MER STN	Side effects	MER STN	Side effects	MER STN	Side effects	
-5.5											
-5.0	STN		STN								
-4.5	+++		+								
-4.0	+++		+								
-3.5	+++		++								
-3.0	+++		+++						STN		
-2.5	++		+++						+++		
-2.0	++		+++	III CN					+++		
-1.5	++	IC	+++						+++		
-1.0	++		+++						+++		
-0.5	++		++						+++		
TARGET			++						NIGRA		
+0.5			++								
+1.0	NIGRA										
+1.5											
+2.0											
+2.5											
NOTES											
Definitive Track: Posterior.											
Best stimulated point: -2.5											

Figura 35. Captura de imagen de la pantalla del Neuronavegador, en la que se aprecian las coordenadas del punto estimulado con contracciones motoras (amarillo) y las coordenadas del punto más cercano al mismo en el espesor de la representación de las fibras motoras de la vía corticoespinal.

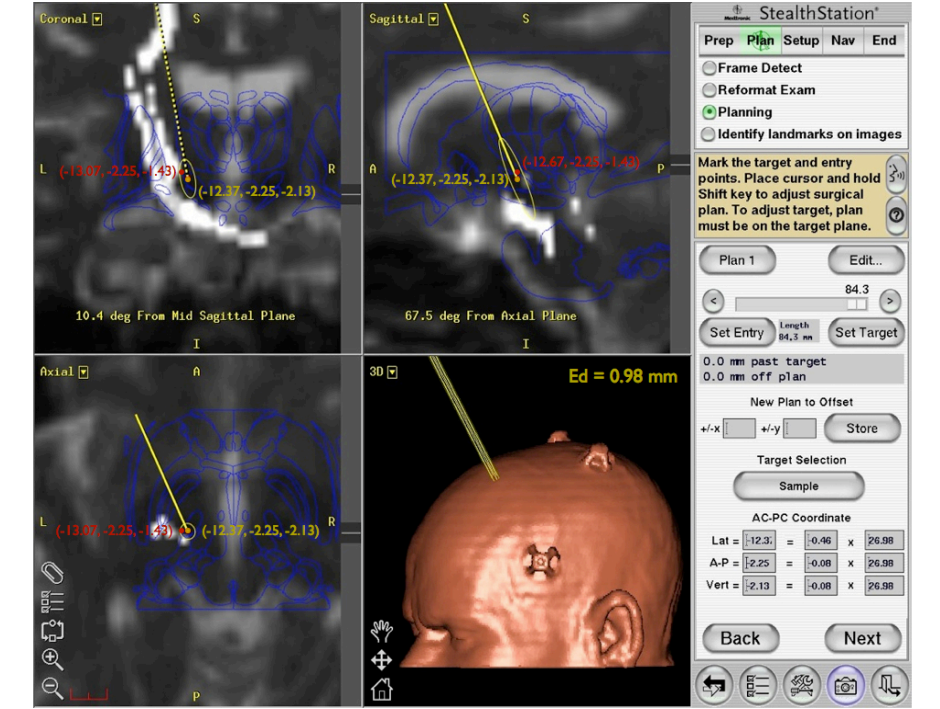


Figura 36. Representación en tres dimensiones de superficie cerebral previa al inicio de la disección de fibras blancas.

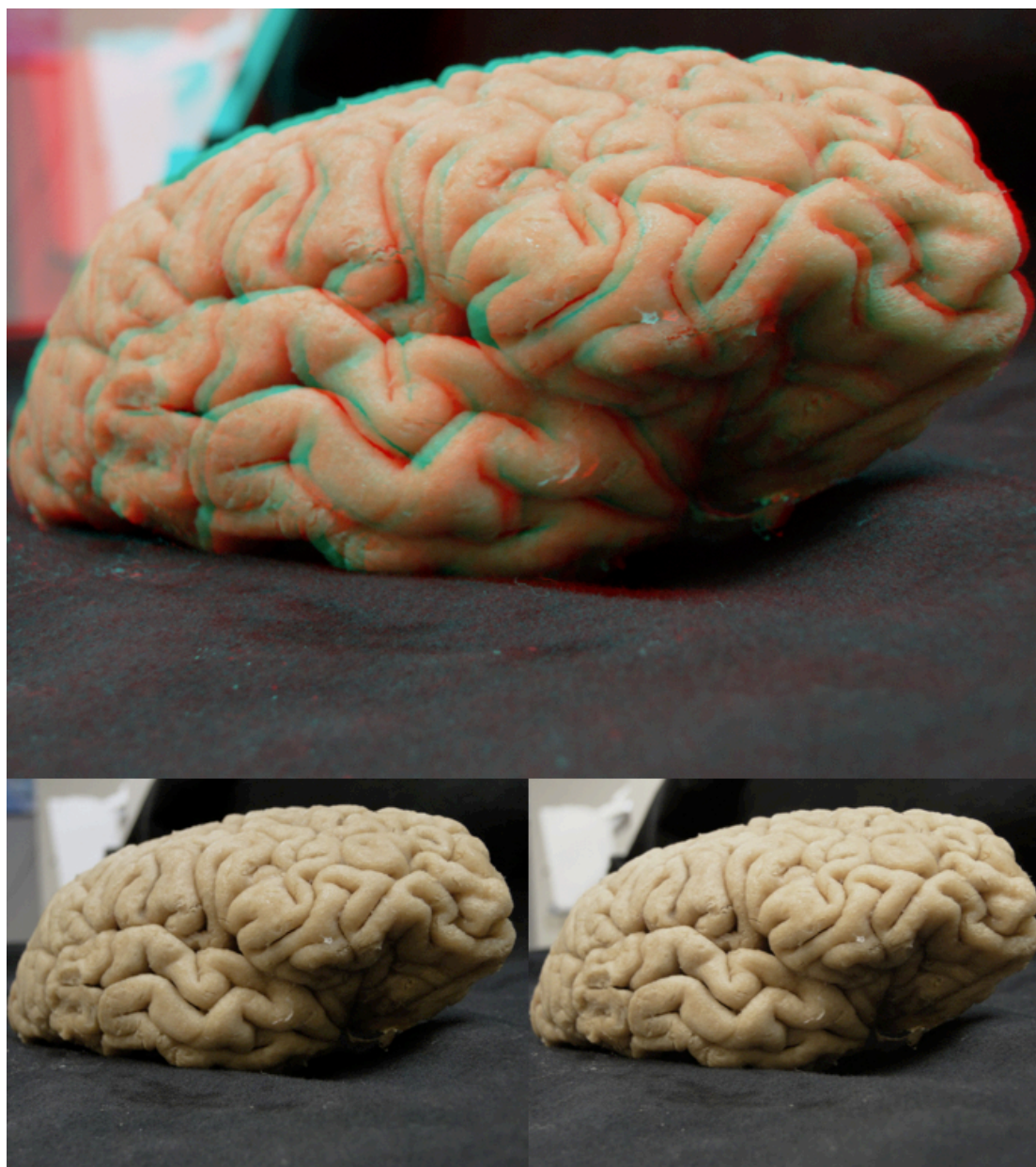


Figura 37. Método para la localización del surco central en la cara superolateral del hemisferio (b) siguiendo el giro cingulado en la cara medial (a); representación gráfica de las áreas somatosensitiva primaria (rojo), motora primaria (azul), y Campo Ocular Frontal (amarillo) en la superficie cerebral (c y d); Aspecto de la cara dorsal del hemisferio tras la disección de la sustancia gris €, y tras resecar los opérculos frontoparietal y temporal (f).

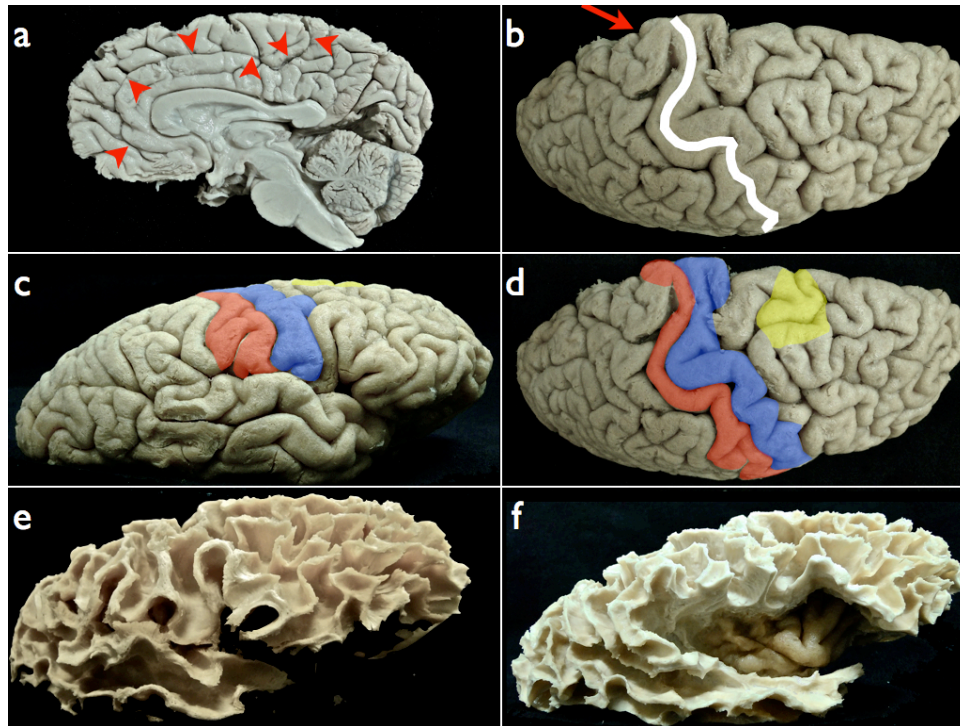


Figura 38. Vista desde la cara lateral de las fibras de la corona radiata y cápsula externa.

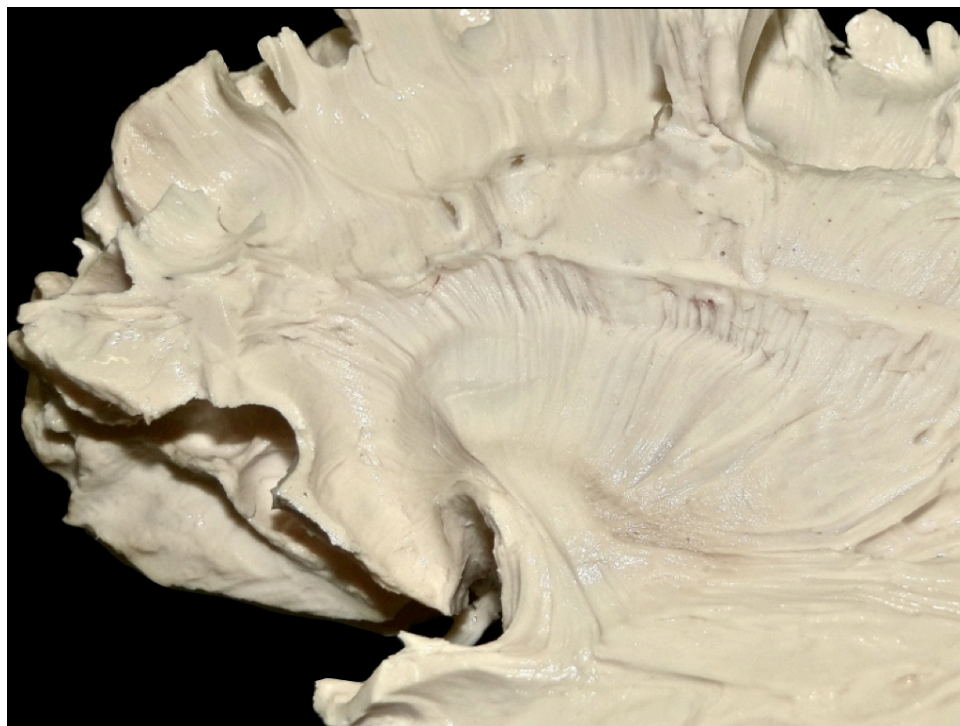


Figura 39. Fotografía 3D del resultado final de la disección desde la cara lateral, en la que se puede apreciar la disposición de las fibras de la cápsula interna, el lecho de los ganglios basales, y su relación con la comisura anterior.

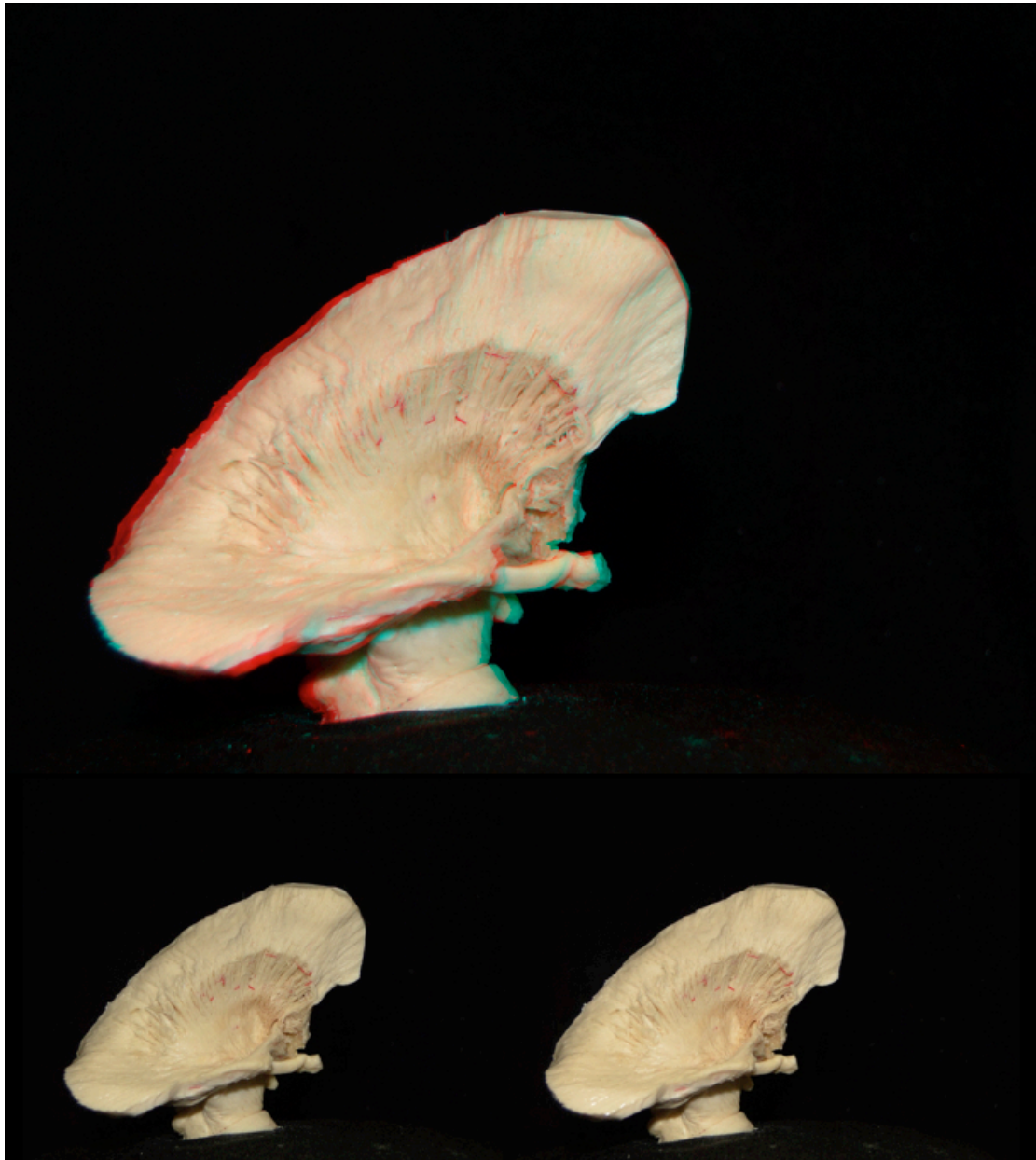


Figura 40. Detalle tras la disección del polo mesencefálico del NR y de fibras intrarrubrales del tercer par craneal.

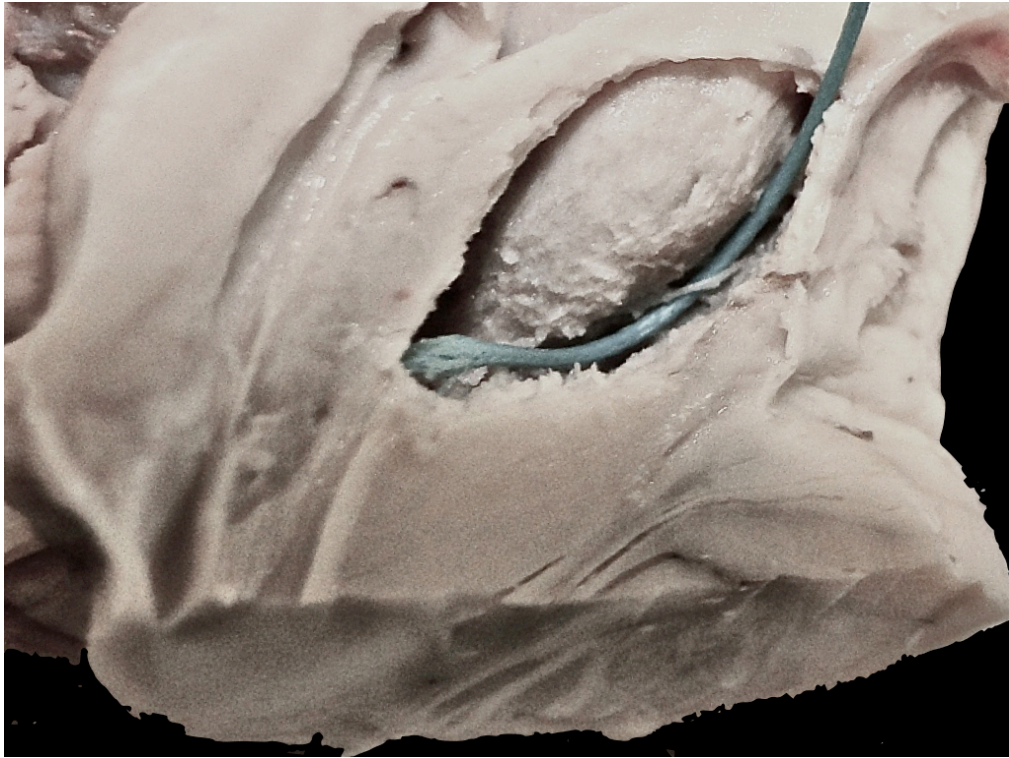


Figura 41. Disección del tracto mamilotalámico y de la columna postcomisural del fórnix tras la disección de la sustancia gris hipotalámica.

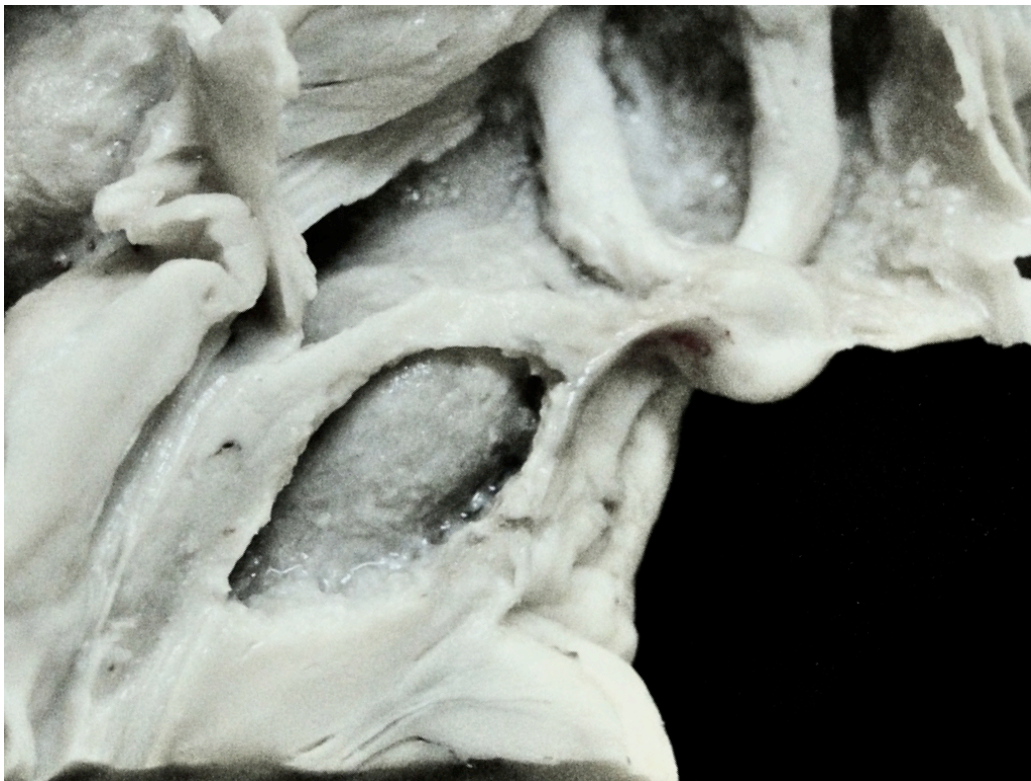


Figura 42. Fotografía 3D tras la disección de los núcleos mediales del tálamo. Se distingue con claridad la cara medial de la lámina medular interna en dirección rostrocaudal.

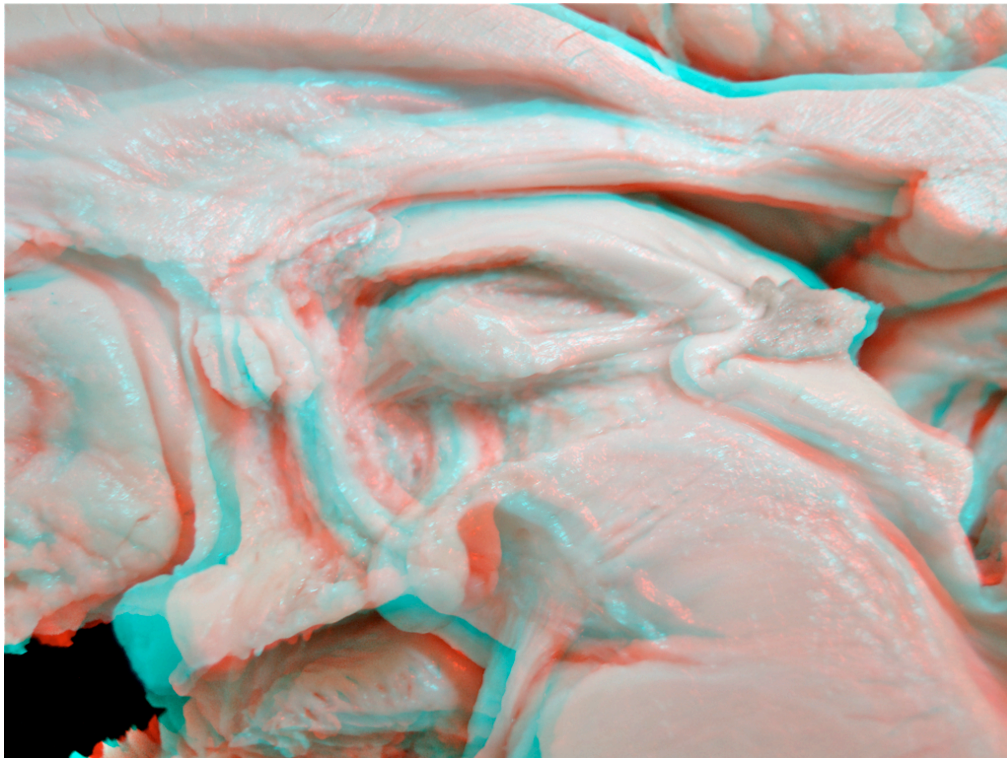


Figura 43. Disección hasta el límite lateral del tálamo a nivel de la cápsula interna. En el detalle aumentado se puede apreciar la estrecha relación anatómica existente entre la cara dorsal del NST y la cápsula interna.

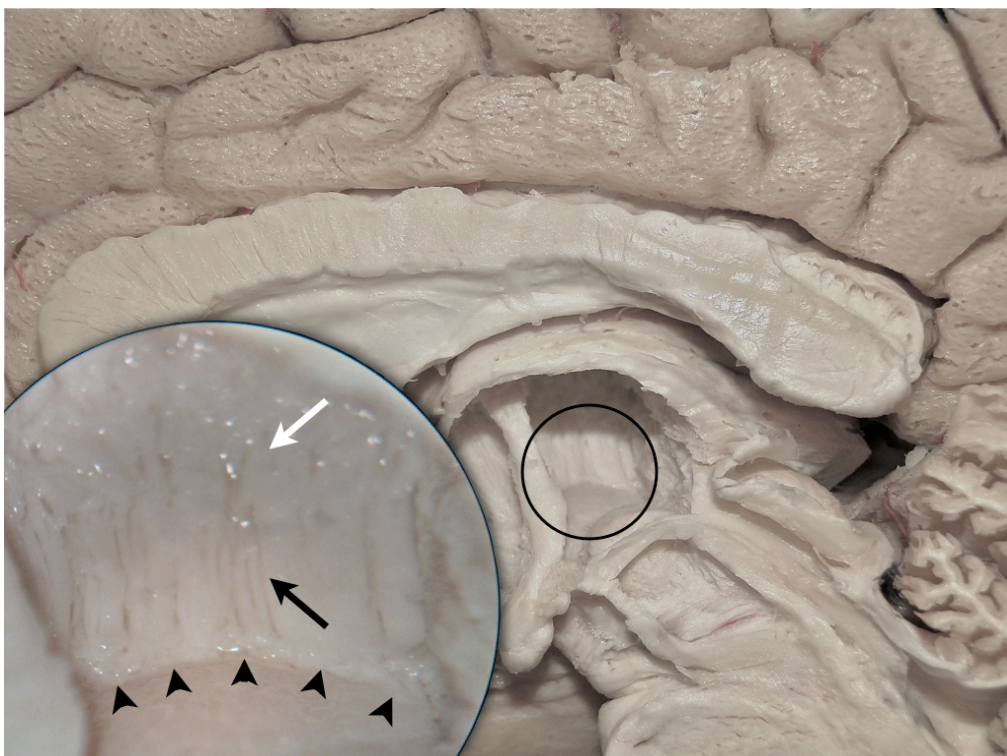


Figura 44. En esta imagen se aprecian las fibras frontopontinas a nivel del brazo anterior de la Cápsula Interna justo laterales al hipotálamo entre el tracto mamilotalámico y la columna postcomisural del fórnix.



Figura 45. Unión de las fibras del ansa lenticularis con el fasciculus lenticularis a nivel diencefálico para hacer estación en el campo prerrubral o H de Forel y de ahí dirigirse en sentido posterodorsal para formar el fascículo talámico.

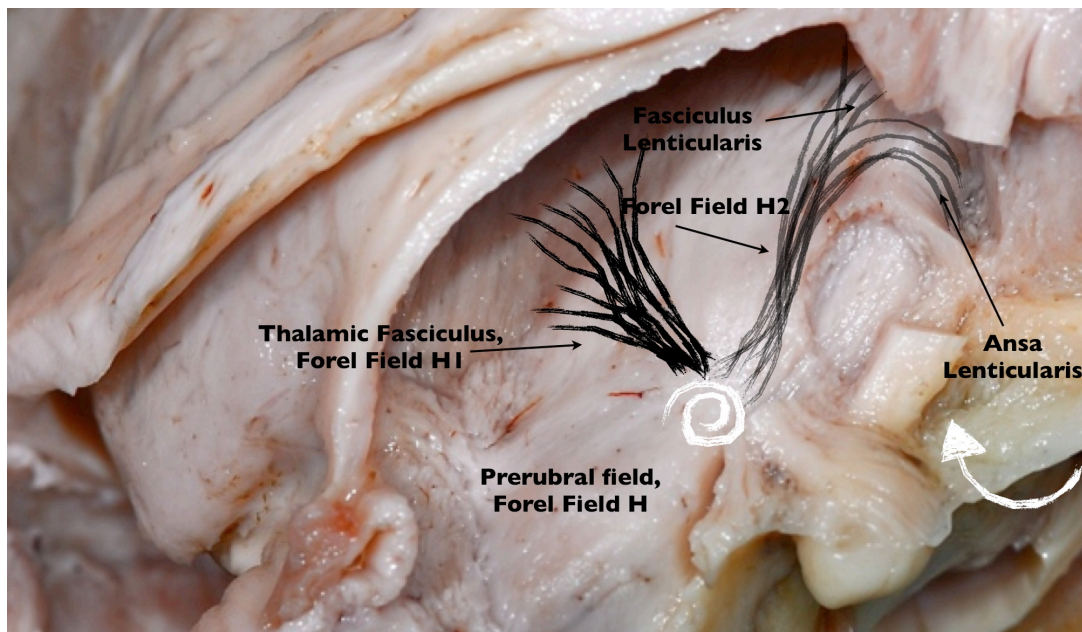


Figura 46. Disección desde la cara medial tras resecar la cara ventral del tálamo. Se aprecian las caras dorsal de los Núcleos Rojo y Subtalámico, así como el Lemnisco Medial entre ambos, la Cápsula Interna, el tracto mamilotalámico y columna del fórnix, así como las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal a nivel de la ventana mesencefálica.

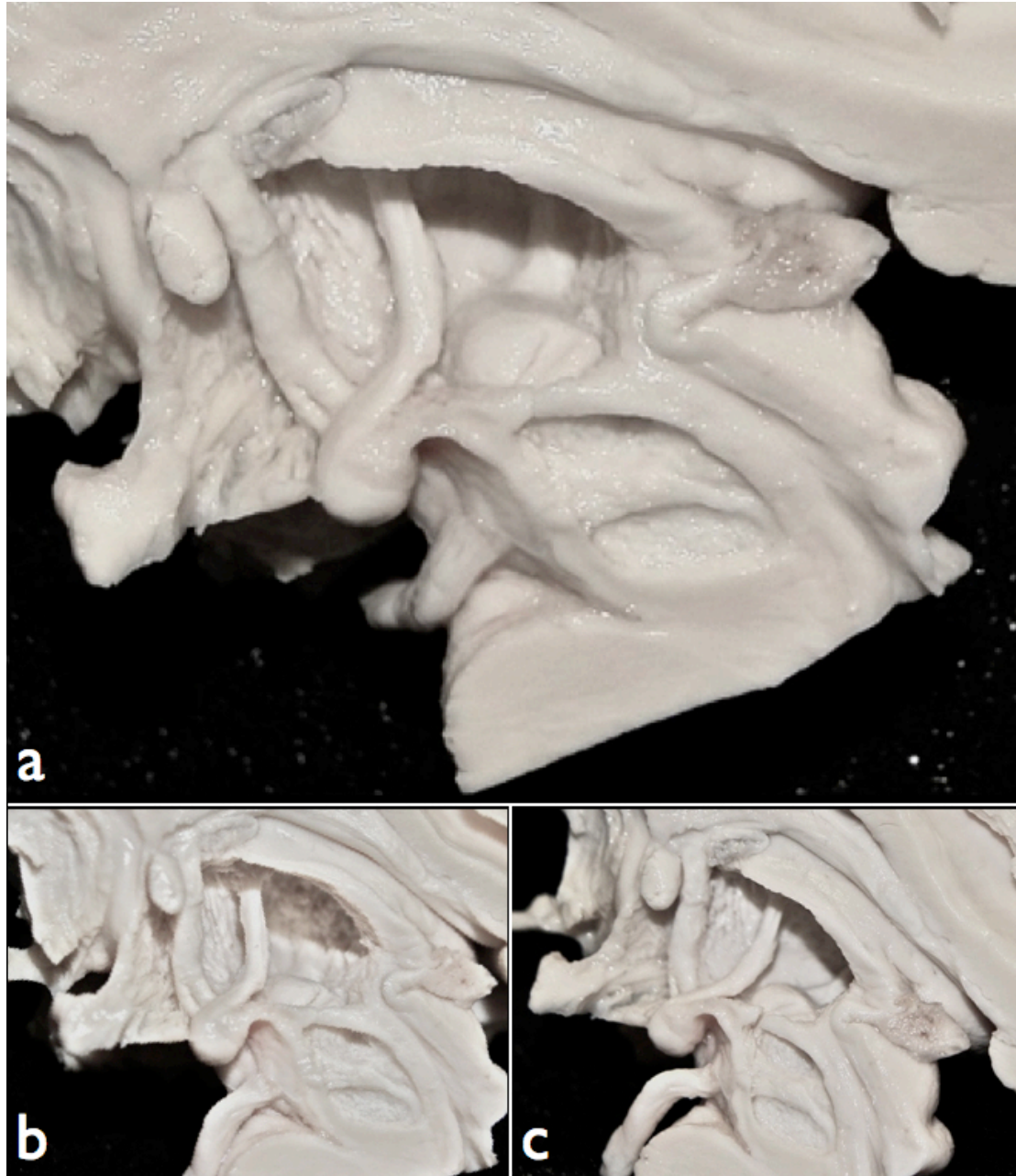


Figura 47. Exposición de las fibras del cuerpo calloso tras resecar las fibras de asociación del cíngulo.



Figura 48. Radiaciones talámicas tras resecar el núcleo caudado a nivel intraventricular.

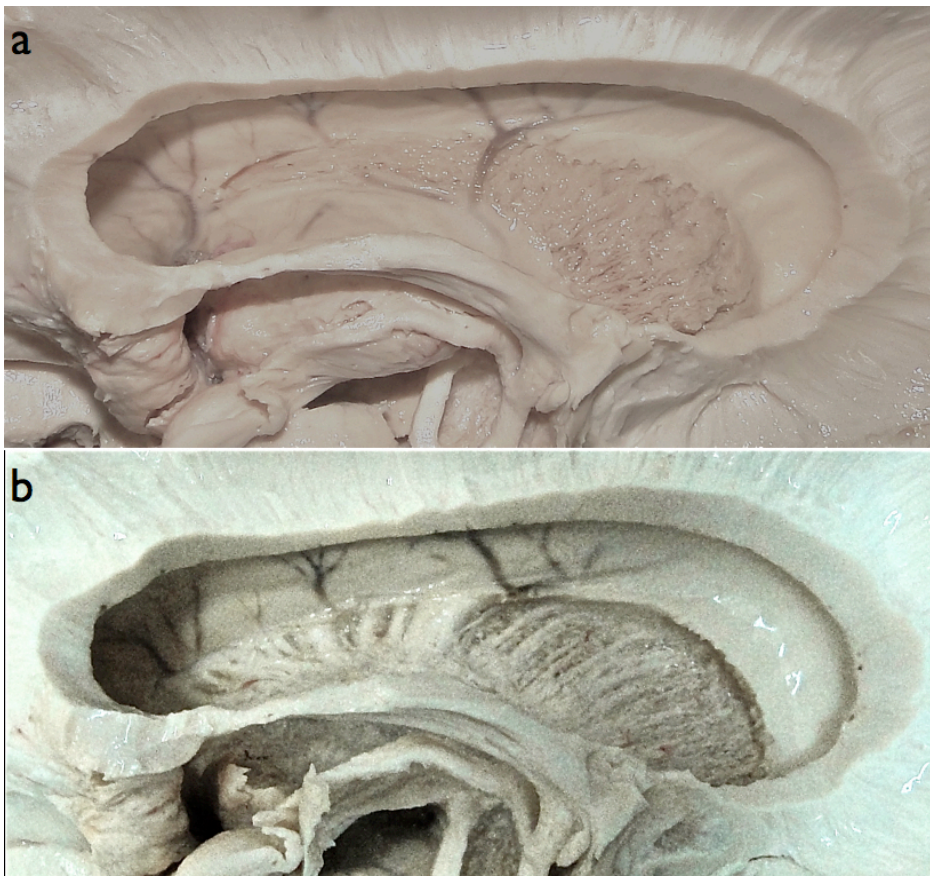


Figura 49. Pieza de disección final vista desde la cara medial, en la que se aprecian todas las estructuras.

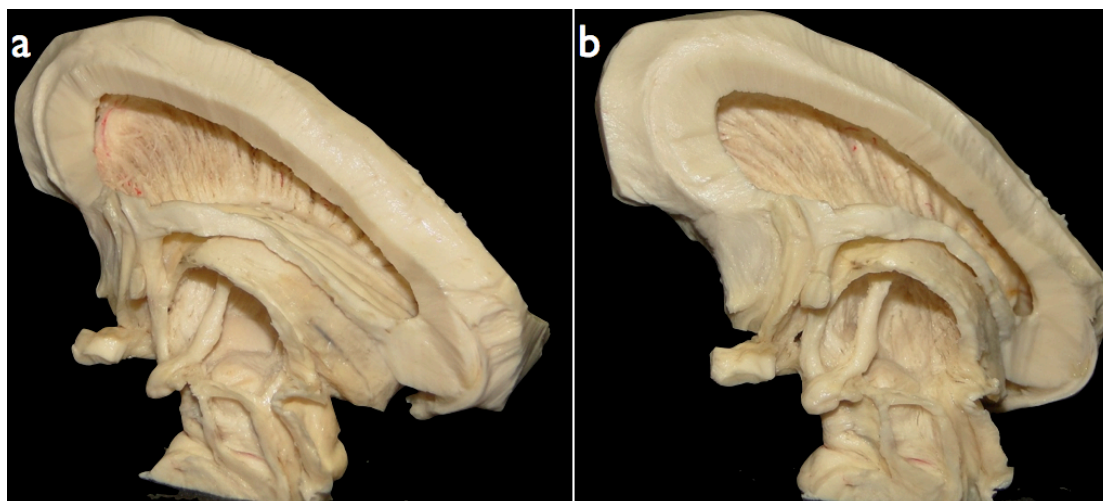


Figura 50. Cortes coronal (b) y axial (c) a partir de la pieza final (a). Se aprecian las relaciones entre los Núcleos Rojo y Subtalámico con las Cápsula Interna, lemnisco Medial y Nervio Oculomotor.

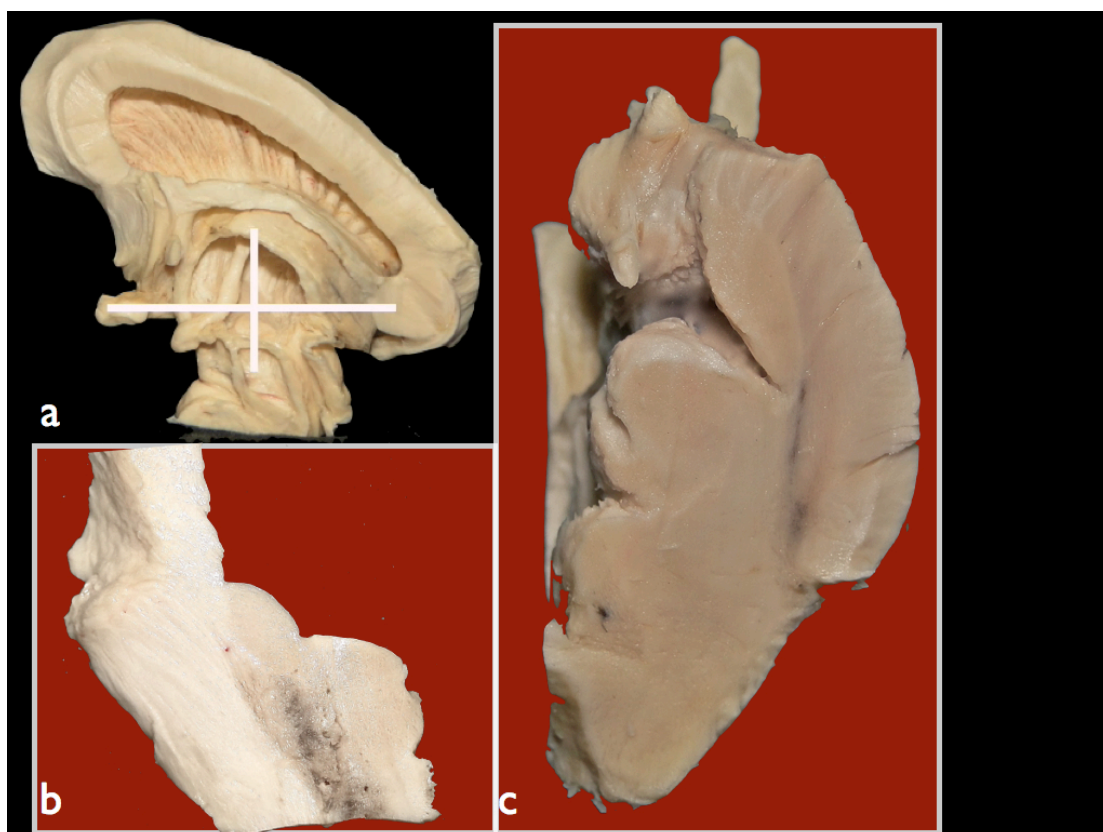


Figura 51. Diagrama de movimiento y procesado que siguen los archivos de imagen de cada uno de los enfermos una vez adquiridas en las máquinas de Resonancia Magnética.

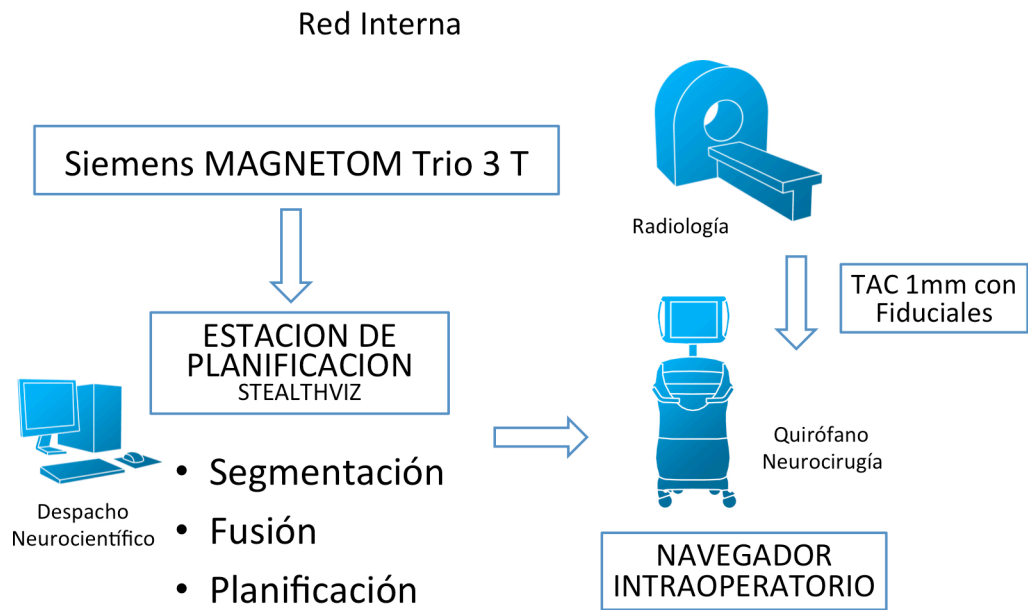


Figura 52. Captura de pantalla en la estación de planificación tras inyectar las coordenadas clásicas empleadas para la localización del punto diana sobre los estudios de imagen y la digitalización del atlas de Schaltenbrand.

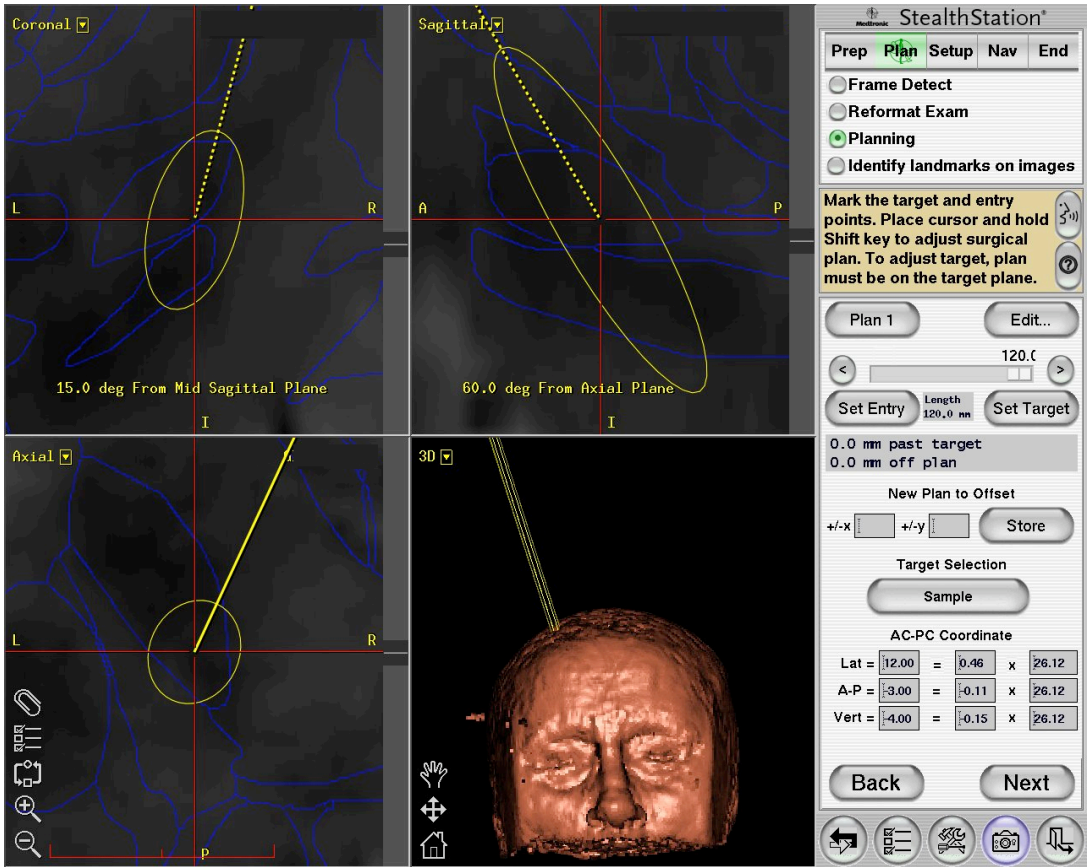


Figura 53. Diferentes vistas de la reconstrucción tridimensional a partir de una secuencia en T2 con los volúmenes de los Núcleos Rojo y Subtalámico implementados.

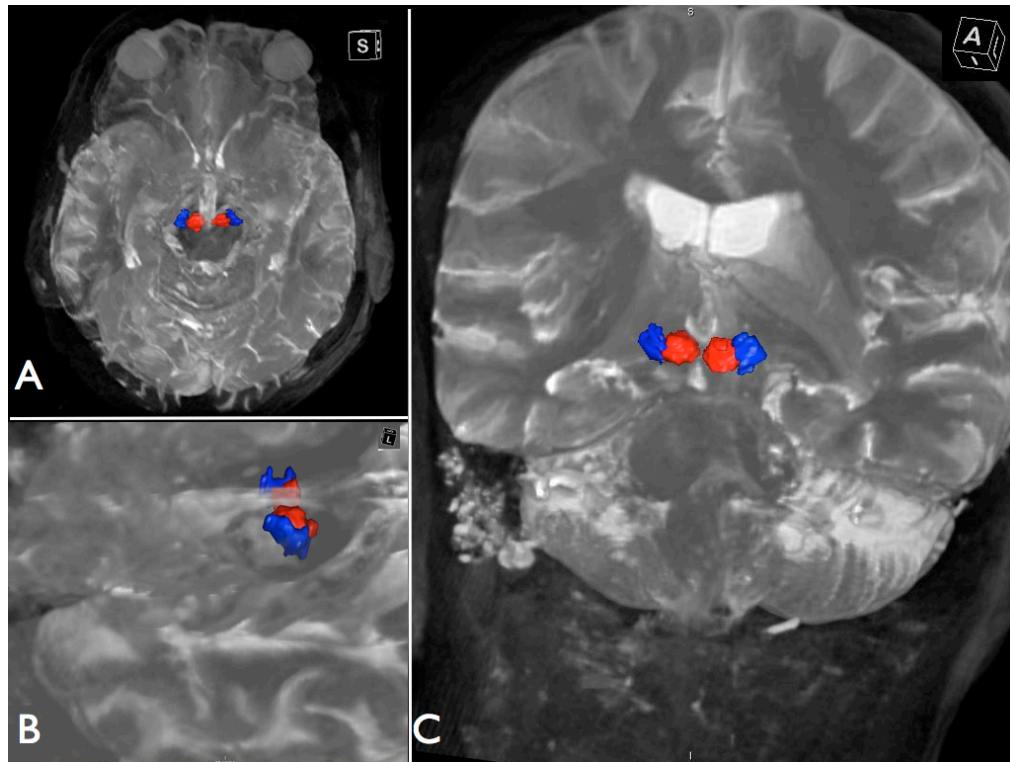


Figura 54. Reconstrucción tractográfica de las fibras corticoespinales motoras de la Cápsula Interna (azul), Lemnisco Medial y proyección talamocortical (rojo) y fibras frontopontinas (amarillo).

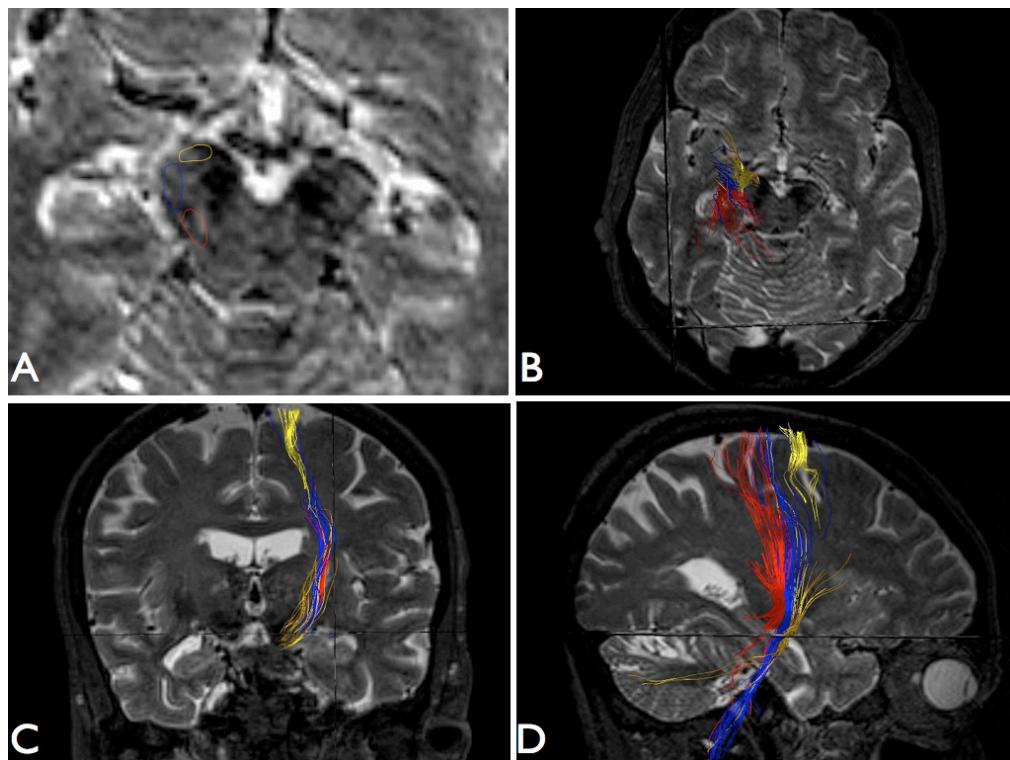


Figura 55. Fibras corticoespinales descendentes a partir del área motora primaria en un corte sagital (A) y en una reconstrucción tridimensional (B).

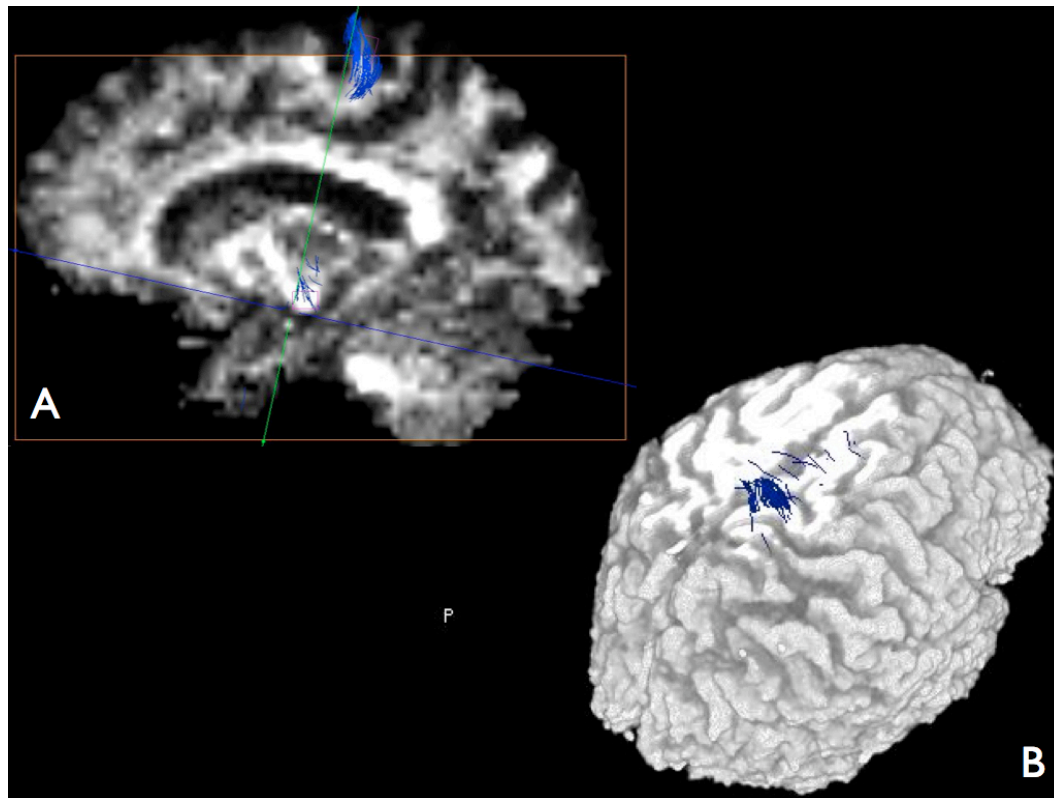


Figura 56. Diferentes vistas de las fibras corticoespinales motoras y su estrecha relación con el NST a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica.

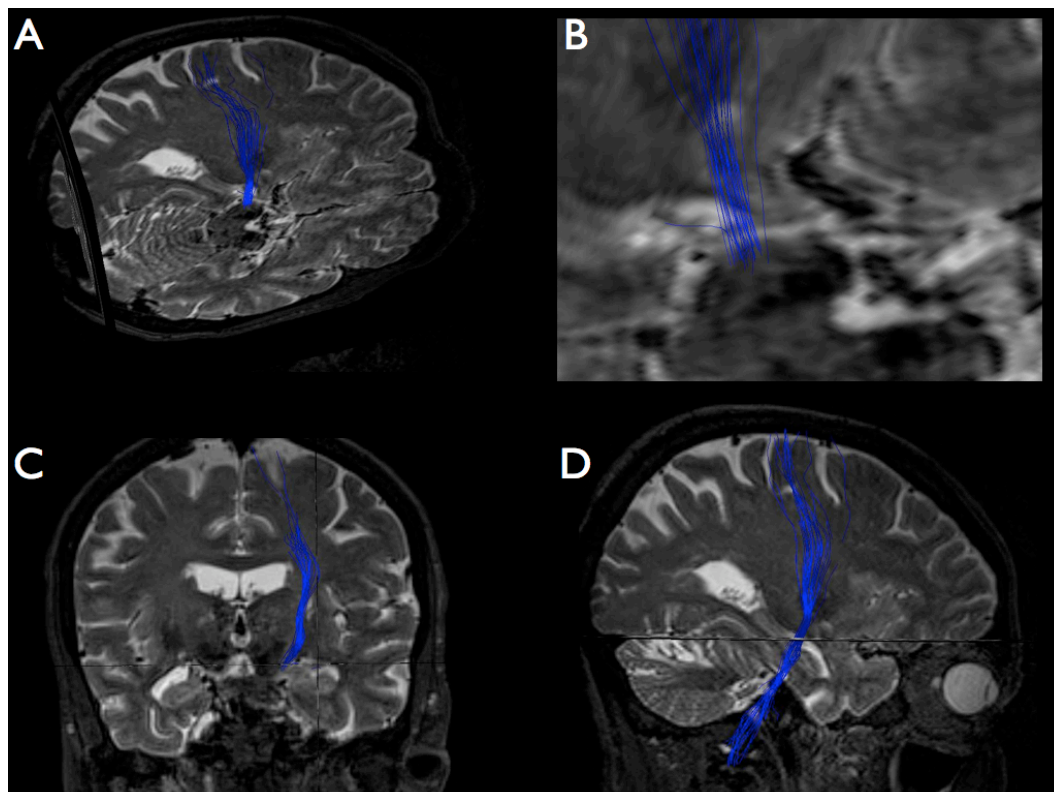


Figura 57. Diferentes vistas de las fibras del Lemnisco Medial y su estrecha relación con el NST a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica.

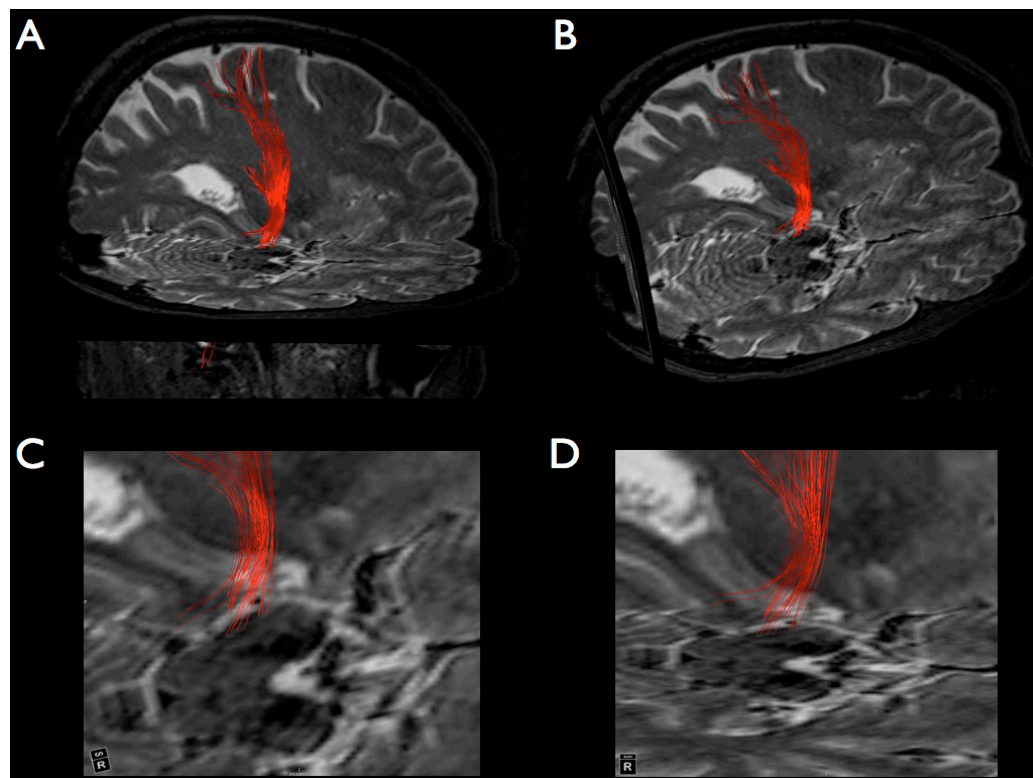


Figura 58. Diferentes vistas de las fibras frontopontinas del Campo Ocular Frontal y su estrecha relación con el NST a nivel de la unión diencefalo – mesencefálica.

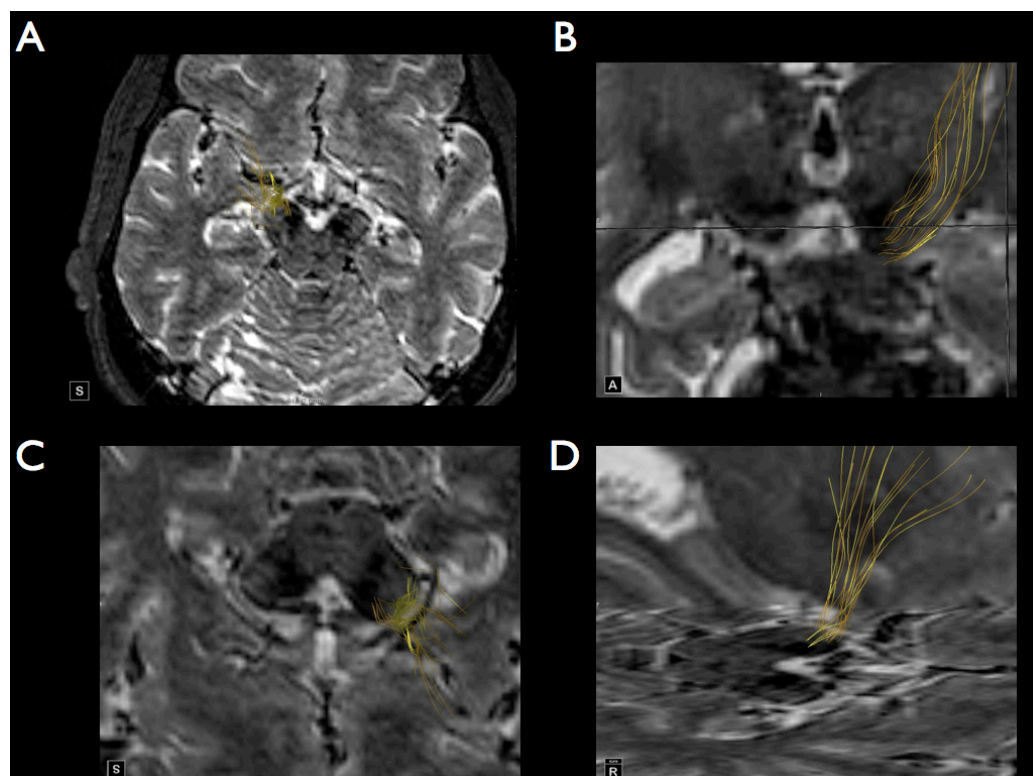


Figura 59. Tractografía de las fibras del nervio oculomotor (verde) a nivel de su salida en la fosa interpeduncular (A); relación existente entre los diferentes fascículos analizados a nivel mesencefálico (B).

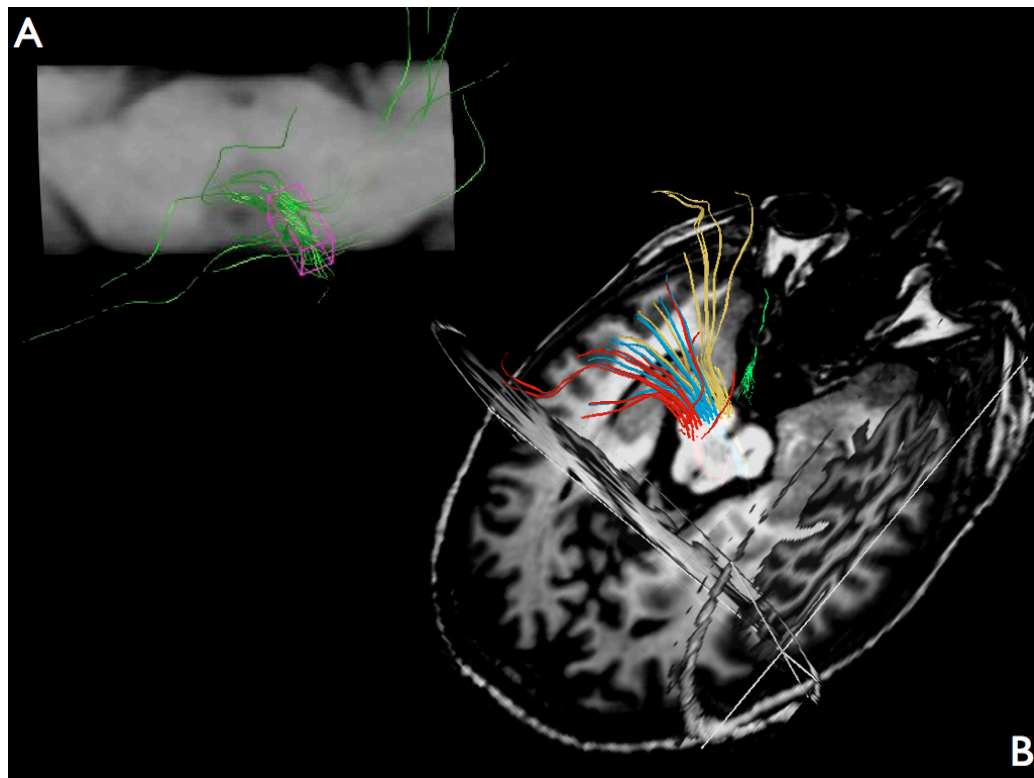


Figura 60. Fiducias atornilladas al cráneo de un enfermo, para su posterior reconocimiento por el sistema de Neuronavegación.

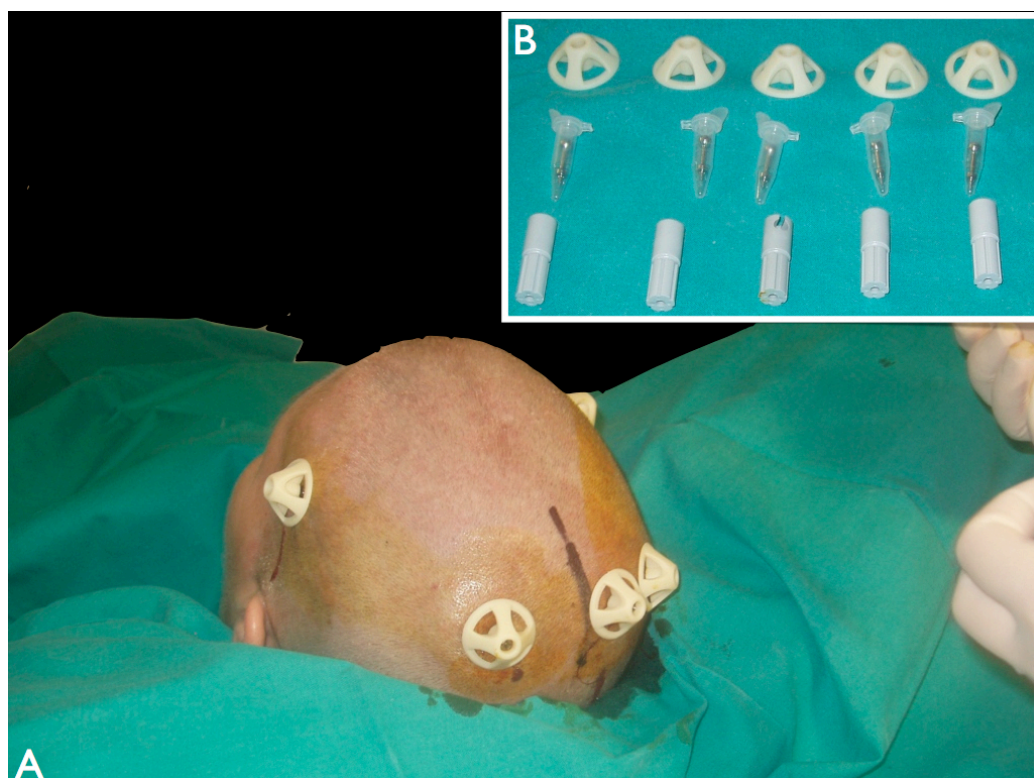


Figura 61. Identificación del intervalo con mayor actividad eléctrica sugestiva de pertenecer al NST.

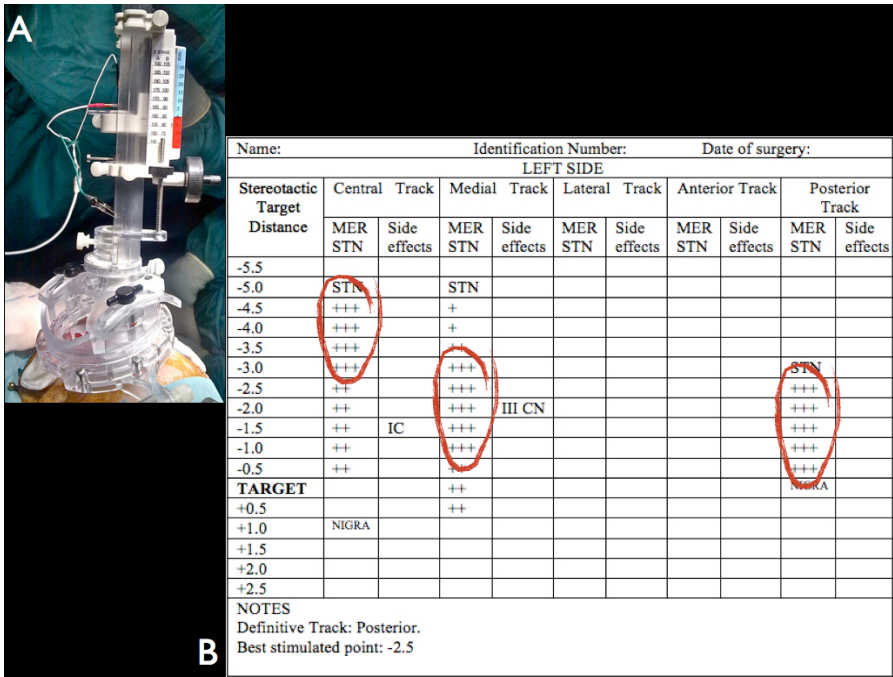


Figura 62. Representación de la relación entre el punto diana terapéutico (rojo) y la trayectoria inicialmente planificada mediante el método clásico indirecto (amarillo) (A); relación entre las trayectorias a los puntos diana clásico (amarillo), anatómico (verde) y terapéutico (morado) (B) en un corte coronal; relación entre las distintas trayectorias a nivel bilateral (C y D).

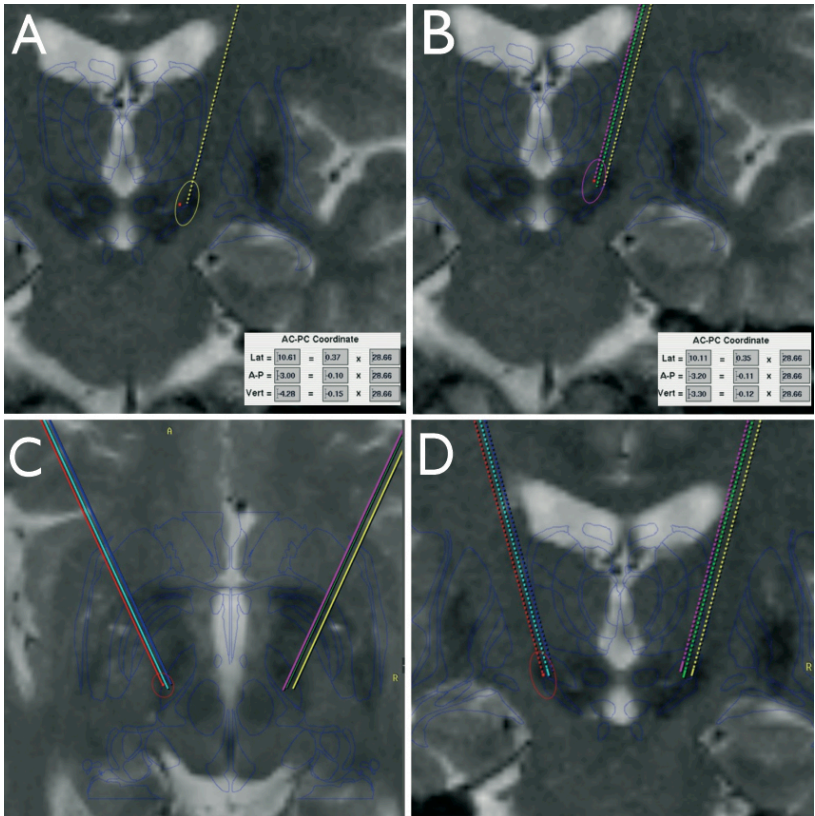


Figura 63. Representación ilustrativa de las coordenadas del punto en el que la estimulación produjo la aparición de contracciones musculares tónicas en el hemisferio contralateral ('T') y del punto más cercano en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna ('M') para el cálculo de la distancia vectorial entre ambos puntos.

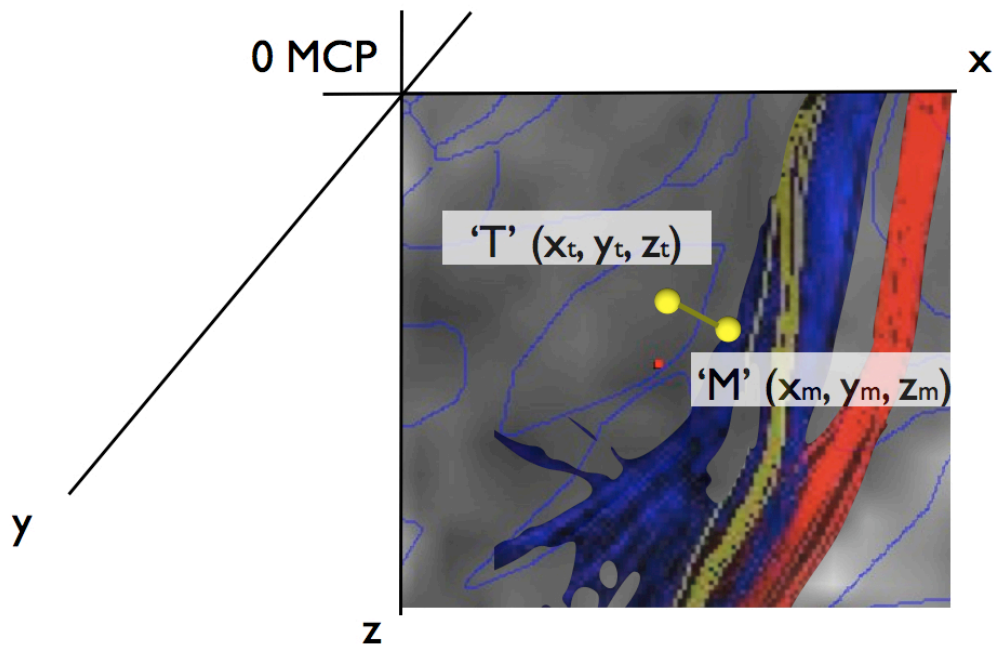


Figura 64. Inyección de los puntos con mejor respuesta clínica en cada uno de los enfermos estudiados sobre los NST en el lado izquierdo.

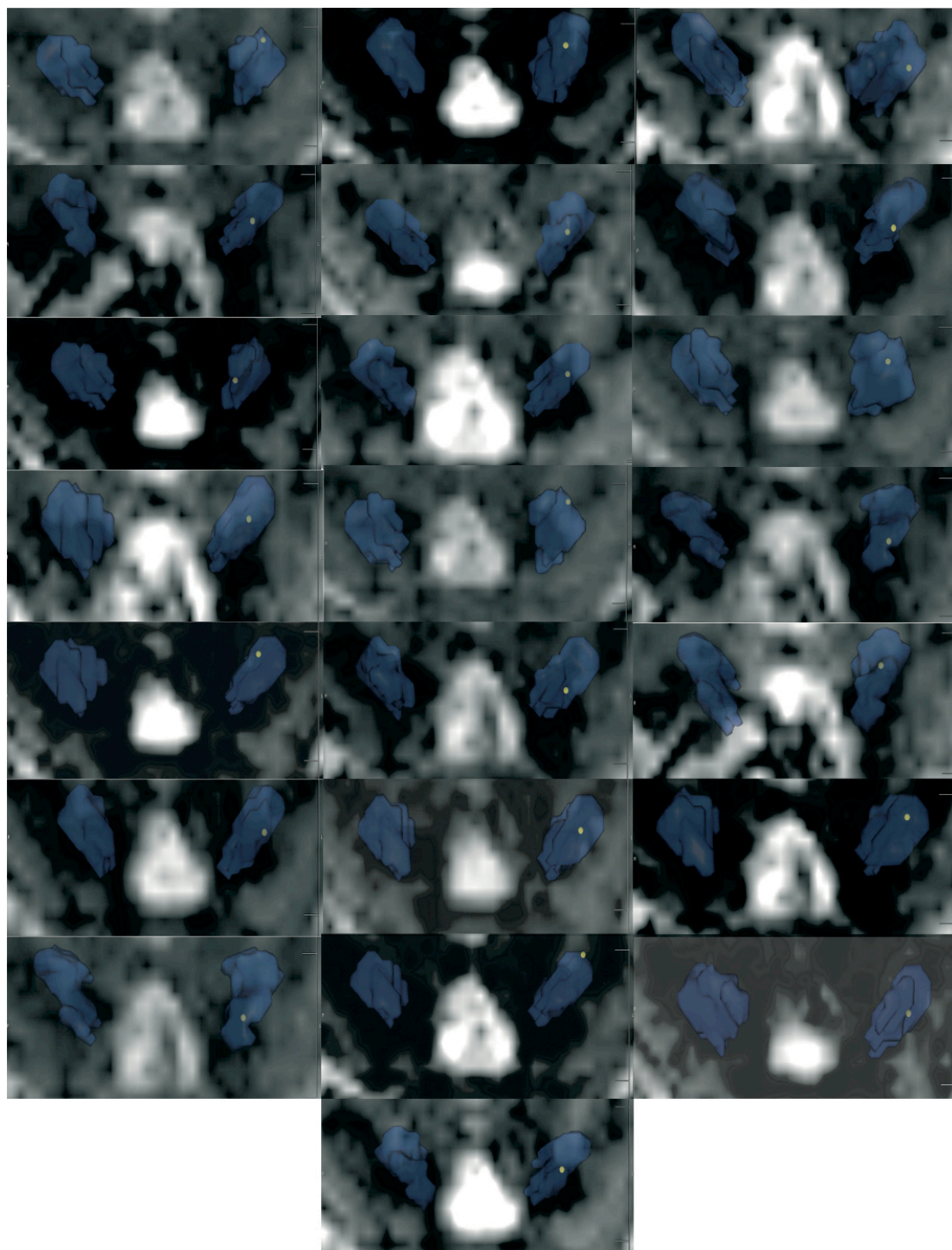


Figura 65. Idealización tras la superposición de los Núcleos Subtalámicos de los 22 enfermos analizados con los puntos diana terapéuticos inyectados.

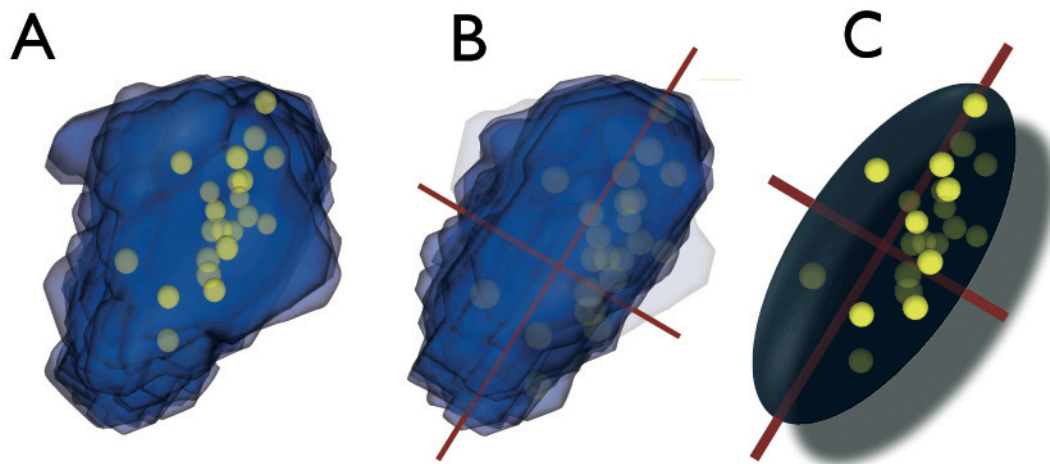


Figura 66. Inyección de los puntos con mejor respuesta clínica sobre la imagen tridimensional de un NST construido tras la superimposición de los 44 NST mediante el software SolidWorks. Se percibe la localización de la mayor parte de los puntos en los cuadrantes anteriores, y especialmente en el dorsoanterolateral A, B y C). Varios de estos puntos se encuentran localizados fuera de los límites generados para esta representación volumétrica (marrones), mientras que la mayor parte se encuentran en el interior de la misma (verdes).

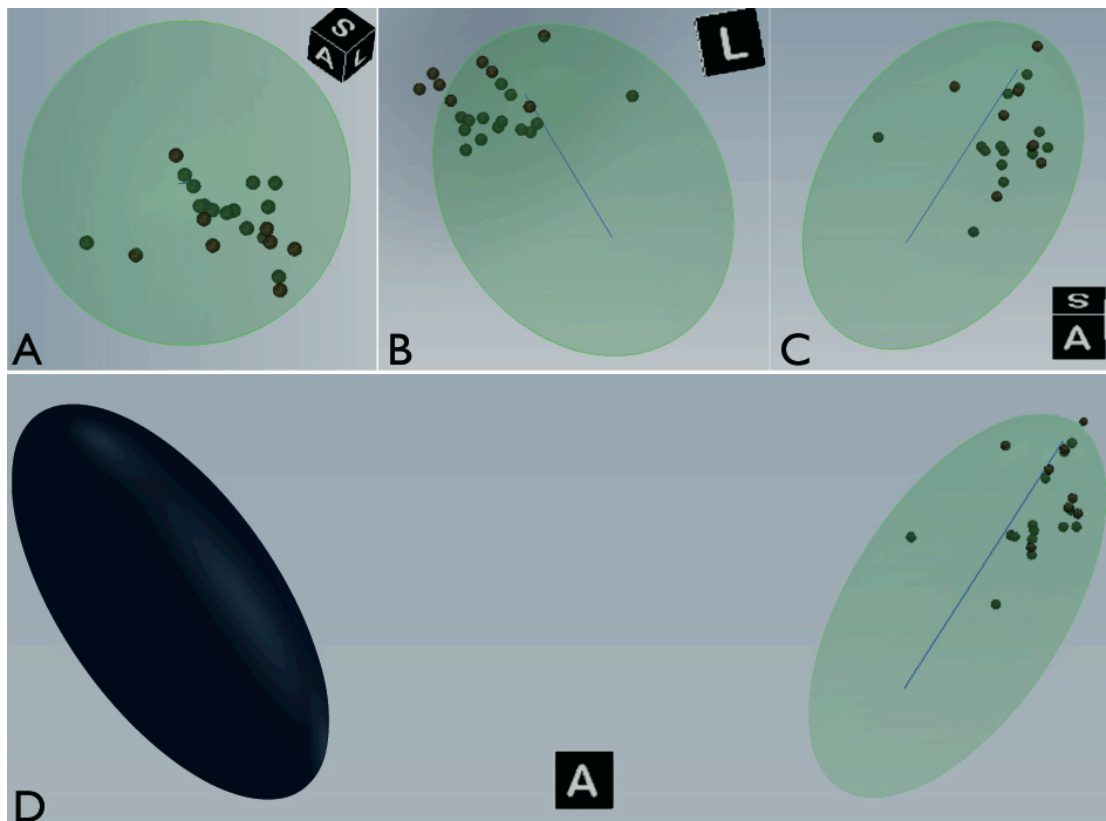


Figura 67. Representación gráfica de las diferentes posiciones, relaciones y distancias entre las dianas calculadas mediante los métodos indirecto probabilístico ('C') e indirecto anatómico ('S'), y los puntos con mejor respuesta clínica ('T').

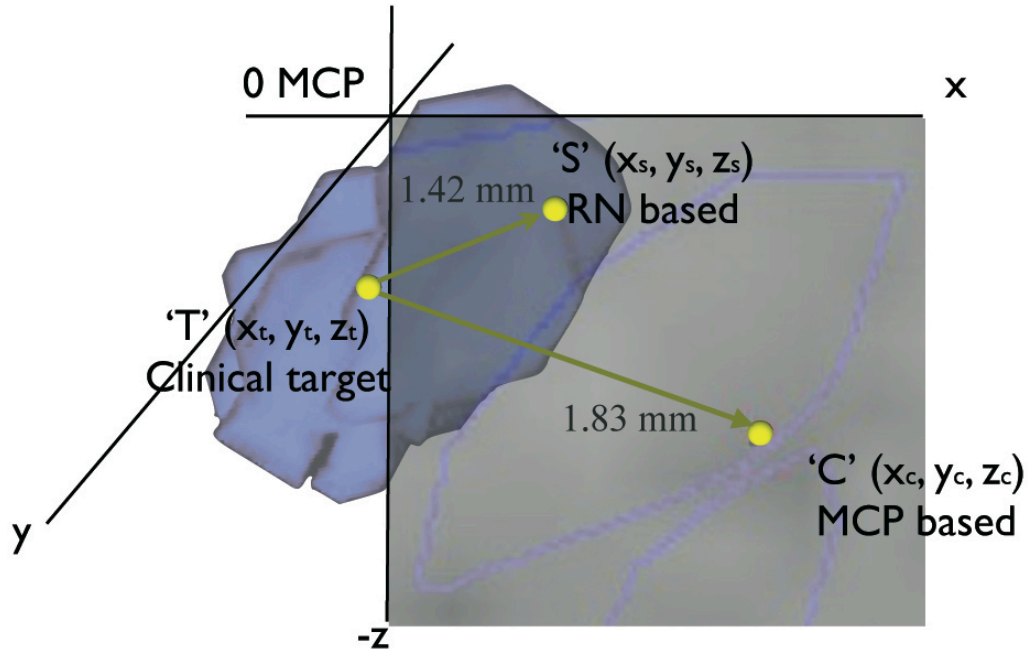


Figura 68. Espacio estereotáctico virtual. Reconstrucción volumétrica de los Núcleos Rojo (rojo) y Subtalámico (azul) con la inyección de las coordenadas de los límites analizados en la fase experimental (amarillo), y las coordenadas de la diana calculada mediante el método probabilístico indirecto.

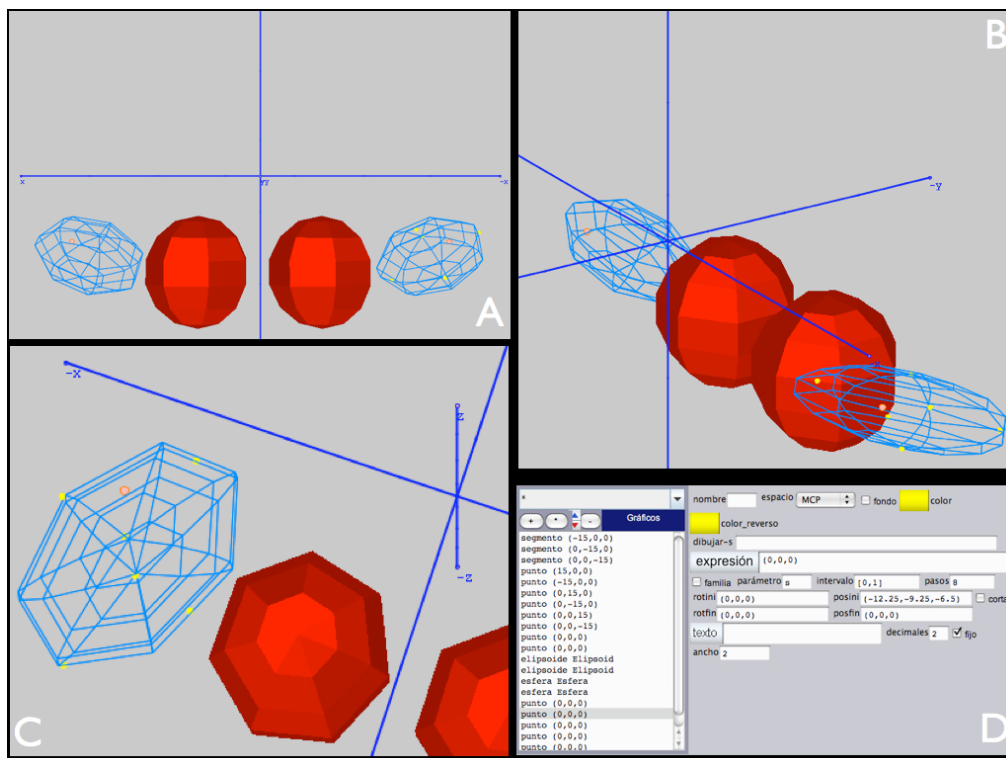


Figura 69. Inyección de la coordenadas de los distintos fascículos disecados durante la fase experimental, sobre el espacio estereotáctico virtual, y su relación con el NST: fibras motoras corticoespinales (A; azul), Lemnisco Medial (B; rojo), fibras frontopontinas en el brazo anterior de la Cápsula Interna (C; amarillo), y fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (D; verde)..

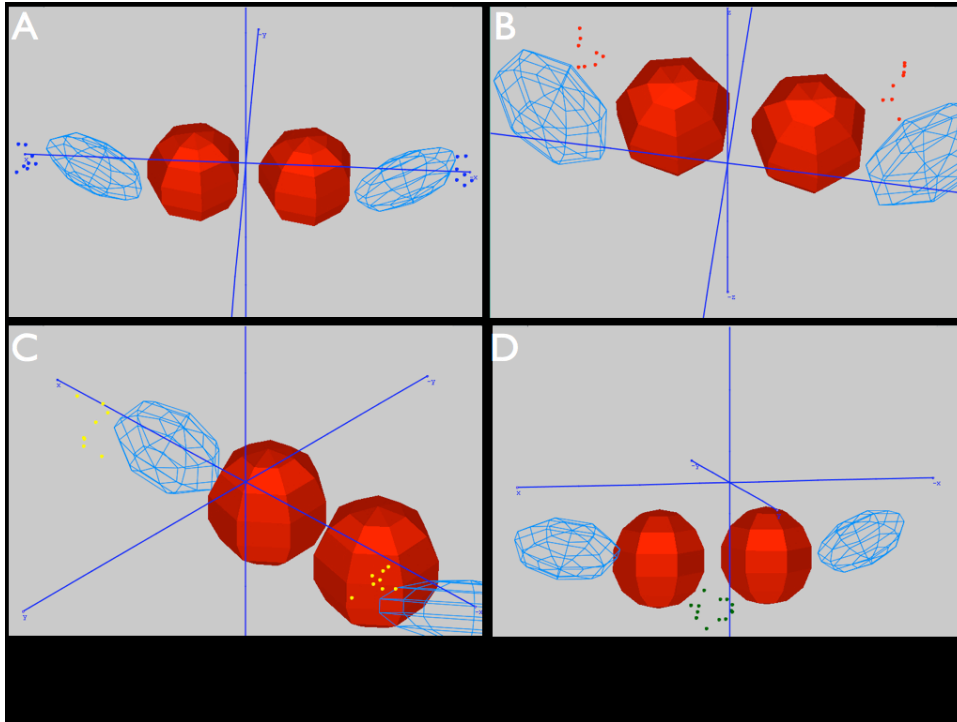


Figura 70. Representación gráfica de la inyección de las coordenadas de las dianas clásica (blanco) y anatómica (amarillo), junto con la inyección de las coordenadas de los puntos con mejor respuesta clínica.

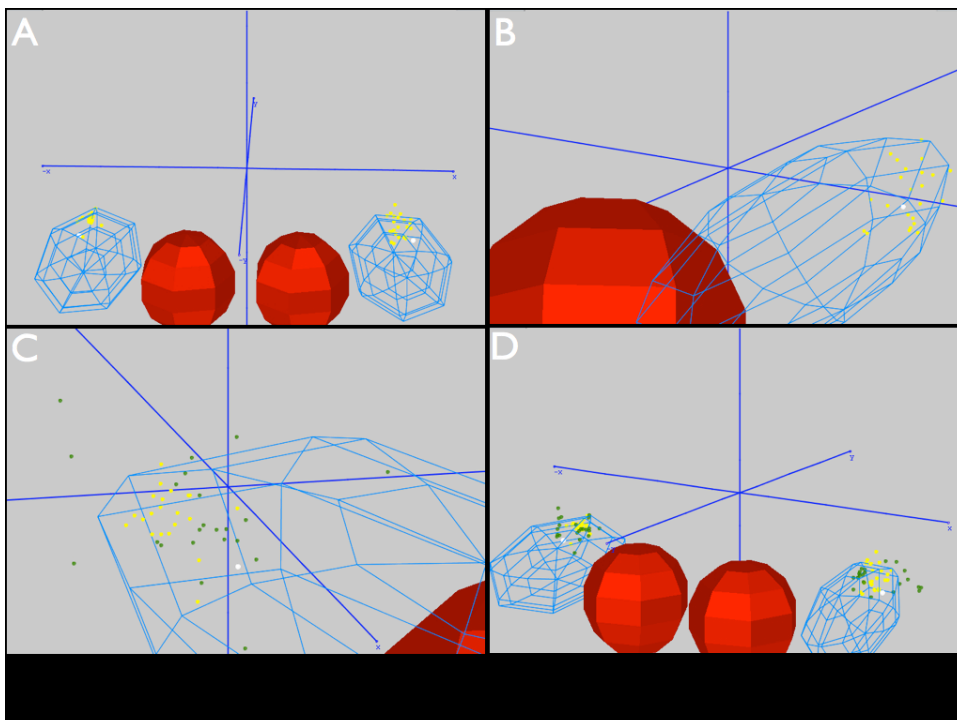


Figura 71. Representación de las coordenadas medias de las dianas clásica (blanco) y anatómica (amarillo), así como de los puntos con mejor respuesta clínica.

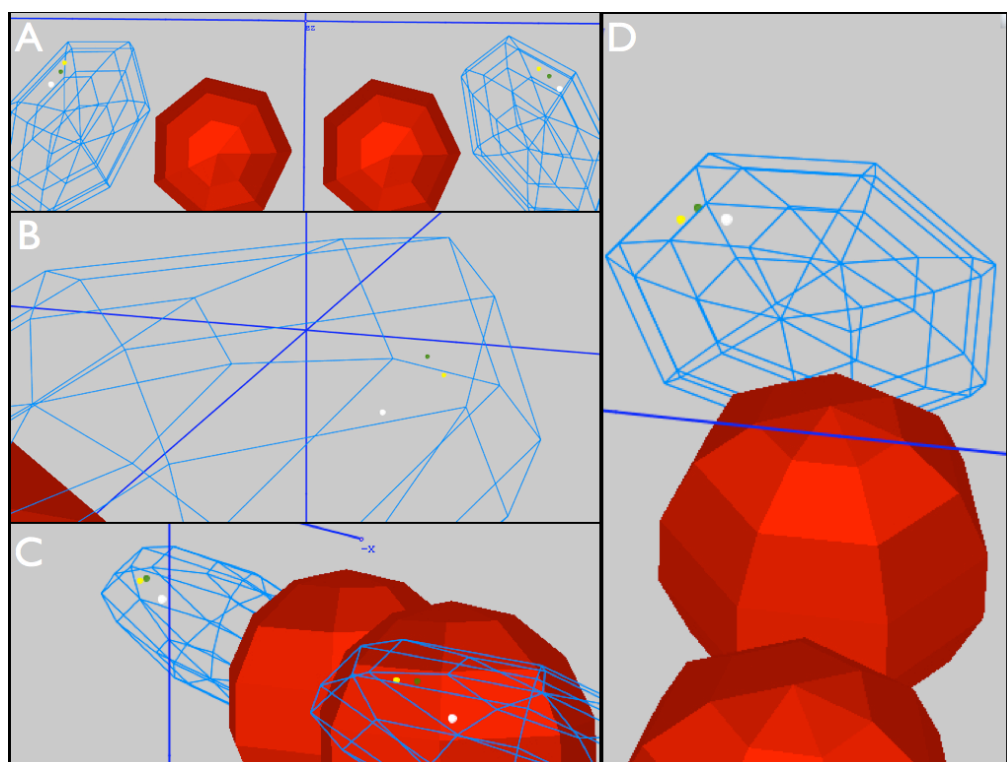


Figura 72. Inyección de los puntos con mejor respuesta clínica en ausencia de efectos secundarios (puntos verdes), junto con los puntos más cercanos a los mismos en el espesor de las fibras corticoespinales motoras (puntos azules).

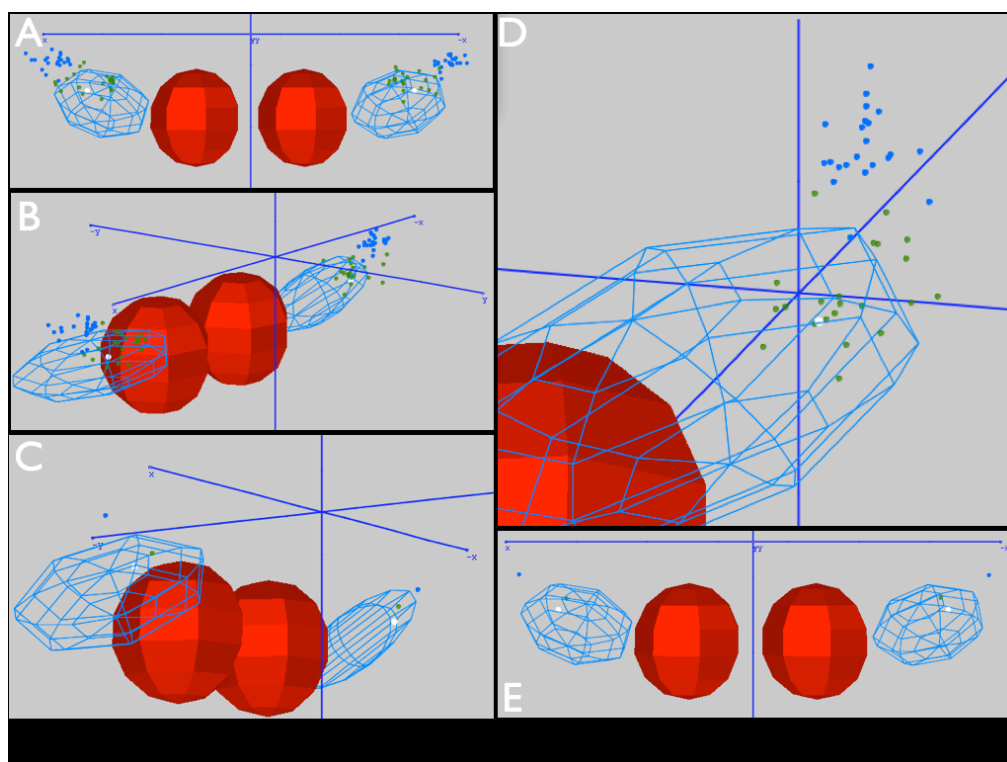


Figura 73. Inyección de los puntos con mejor respuesta clínica en ausencia de efectos secundarios (puntos verdes), junto con los puntos más cercanos a los mismos en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial (puntos rojos).

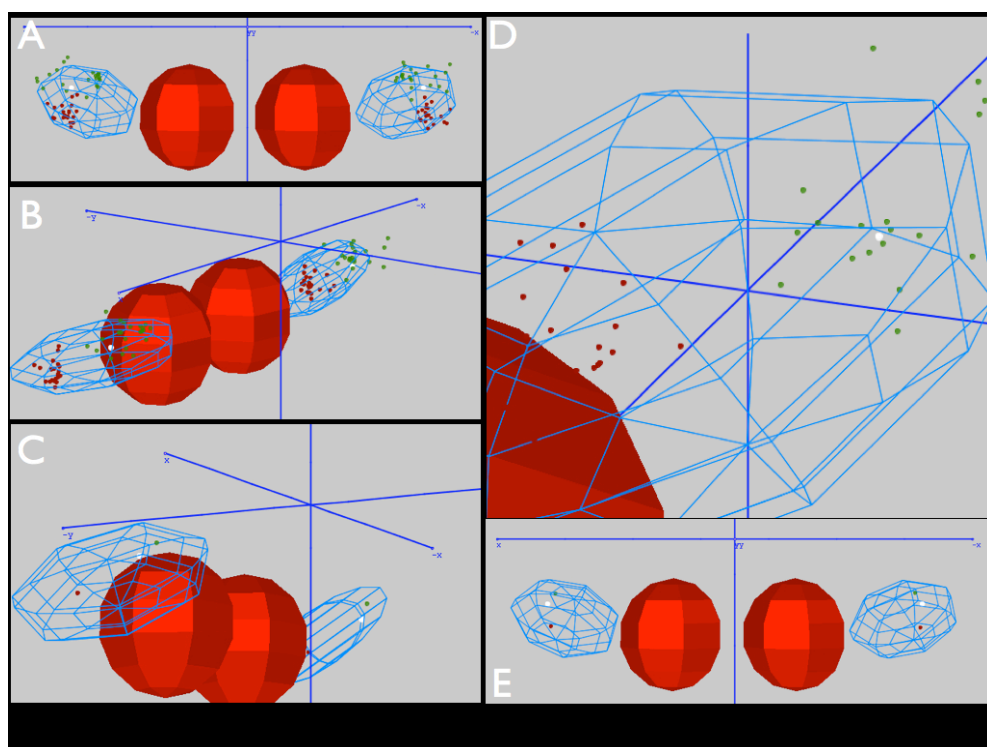


Figura 74. Inyección de los puntos con mejor respuesta clínica en ausencia de efectos secundarios (puntos verdes), junto con los puntos más cercanos a los mismos en el espesor de las fibras frontopontinas del Campo Ocular Frontal (puntos amarillos).

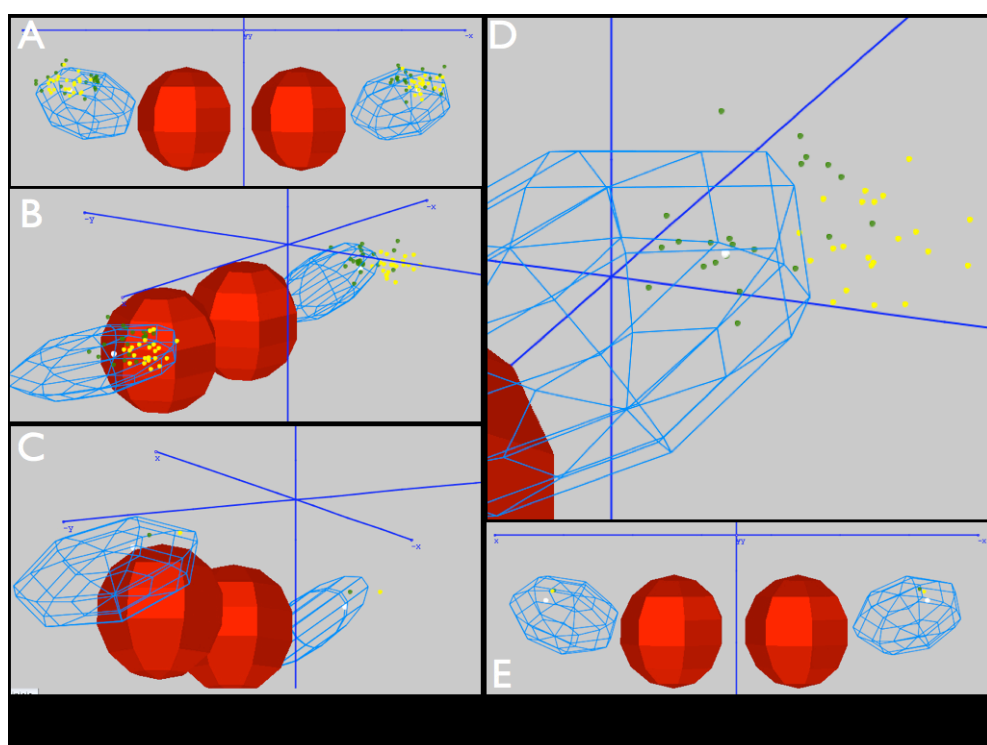


Figura 75. Inyección de los puntos con mejor respuesta clínica en ausencia de efectos secundarios (puntos verdes), junto con los puntos más cercanos a los mismos en el espesor de las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (puntos rosas).

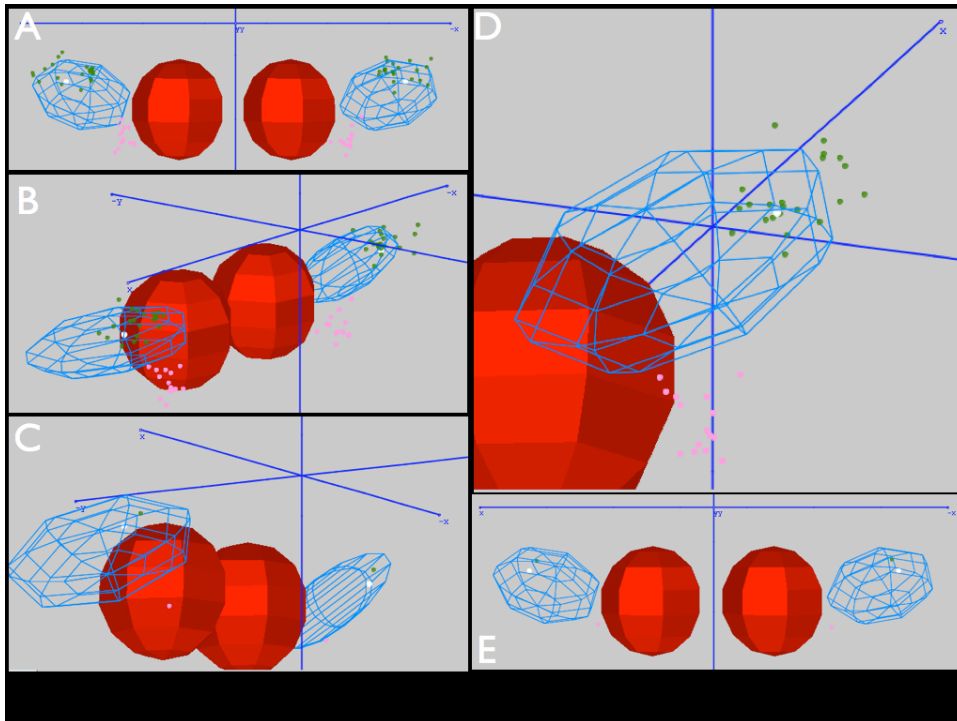


Figura 76. Inyección de las coordenadas de los puntos en los que la estimulación produjo la aparición de contracciones musculares tónicas (puntos naranjas), junto con los puntos más cercanos a los mismos en el espesor de las fibras corticoespinales motoras (puntos azules).

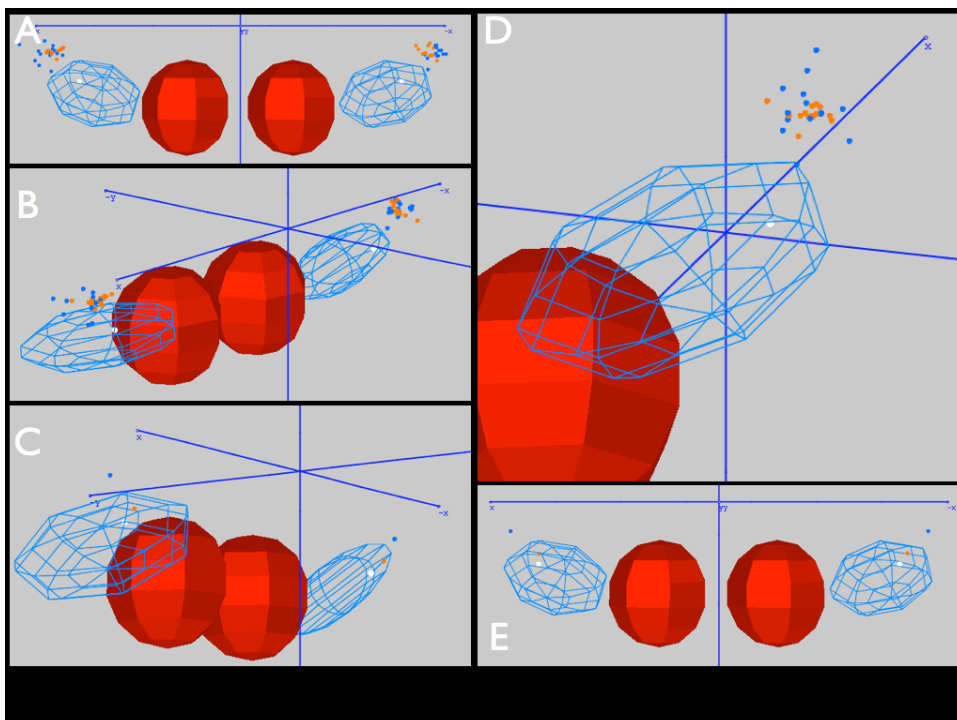


Figura 77. Inyección de las coordenadas de los puntos en los que la estimulación produjo la aparición de parestesias (puntos naranjas), junto con los puntos más cercanos a los mismos en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial (puntos rojos).

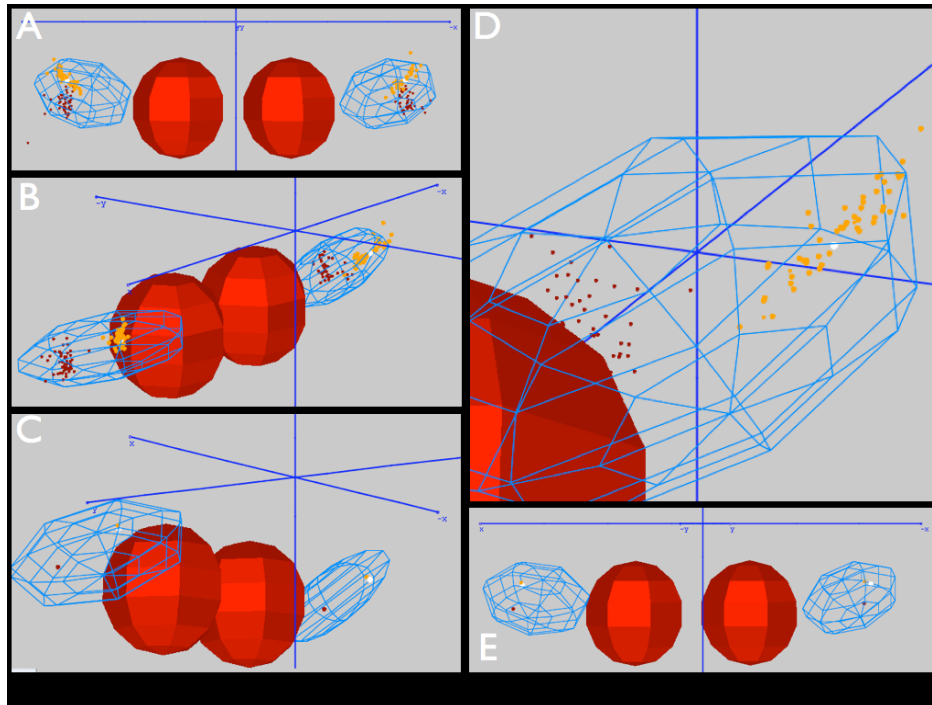


Figura 78. Inyección de las coordenadas de los puntos en los que la estimulación produjo la aparición de una desviación conjugada de la mirada (puntos naranjas), junto con los puntos más cercanos a los mismos en el espesor de las fibras frontopontinas (puntos amarillos).

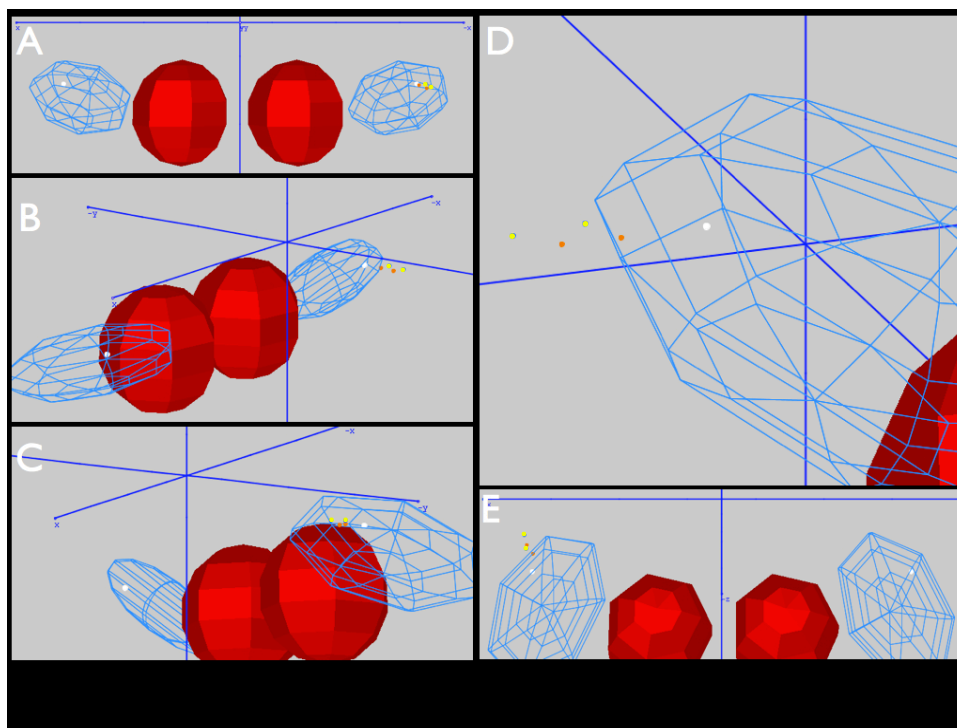


Figura 79. Inyección de las coordenadas de los puntos en los que la estimulación produjo la aparición de una desviación no conjugada de la mirada (puntos naranjas), junto con los puntos más cercanos a los mismos en el espesor de las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal (puntos rosas).

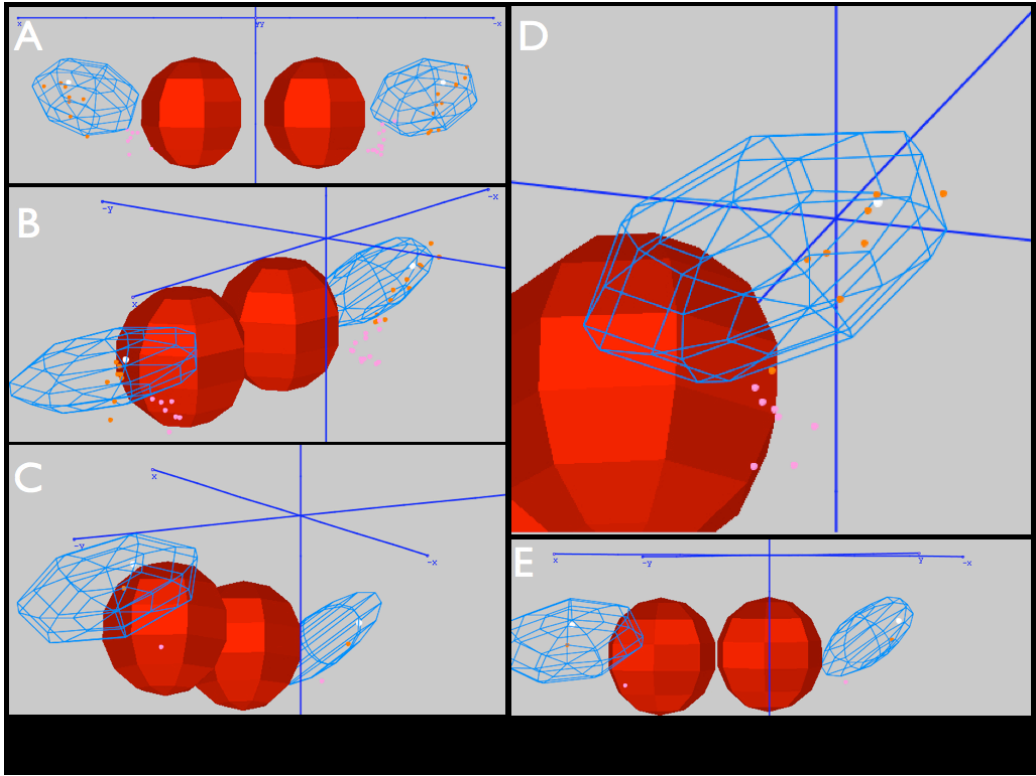
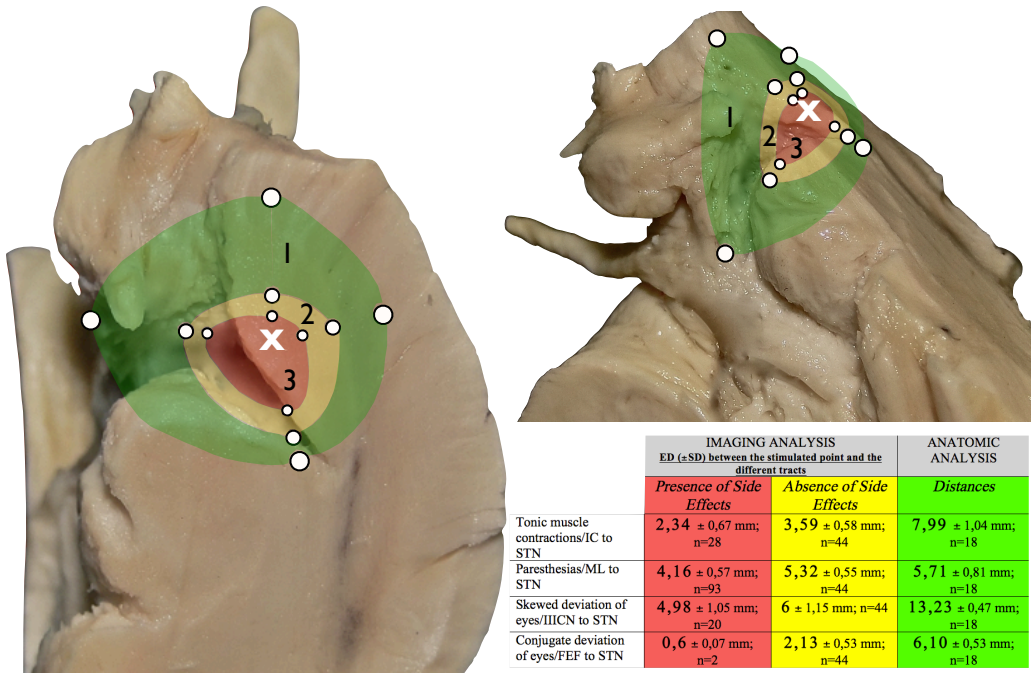


Figura 80. Representación gráfica de los Campos de Respuesta Eléctrica: área de confianza anatómica (1, verde), área estimulada libre de efectos secundarios (2, amarillo), área con efectos adversos (3, rojo).



IX.B Tablas

Tabla 1. Coordenadas del punto más cercano a la región dorsoanterolateral del NST en el espesor de las fibras de la Cápsula Interna respecto al punto medio Intercomisural en los especímenes disecados.

	<i>Cápsula Interna</i>		
	x	y	z
1I	-15	2	1
1D	14,5	3	1,5
2I	-14	1,5	2,5
2D	14	2,5	2
3I	-14,5	2	3
3D	14,5	2	2,5
4I	-14,5	2,5	1
4D	15	3	1
5I	-14	1,5	1,5
5D	14,5	2	0,5
6I	-14,5	2,5	1,5
6D	15	2	2,5
7I	-14,5	2	1,5
7D	14	1,5	0,5
8I	-14	2	1
8D	14,5	1,5	0,5

Tabla 2. Coordenadas del punto más cercano a la región dorsoanterolateral del NST en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial respecto al punto medio Intercomisural en los especímenes disecados.

	<i>Lemnisco Medial</i>		
	x	y	z
1I	-9	-7	0
1D	9,5	-7	-0,5
2I	-8	-6	-1,5
2D	9	-5,5	-1
3I	-9	-6,5	0,5
3D	8,5	-6,5	-1
4I	-8,5	-5,5	-0,5
4D	8,5	-6	-1,5
5I	-9	-6,5	1,5
5D	9,5	-7	0,5
6I	-9	-5,5	-2,5
6D	9,5	-6	-2
7I	-8,5	-7	-1,5
7D	8	-6	-0,5
8I	-9	-7	1
8D	9,5	-6,5	-0,5

Tabla 3. Coordenadas del punto más cercano a la región dorsoanterolateral del NST en el espesor de las fibras frontopontinas de la Cápsula Interna respecto al punto medio Intercomisural en los especímenes disecados.

	<i>Proyecciones Frontopontinas</i>		
	x	y	z
1I	-11	1	-0,5
1D	11	1,5	-1,5
2I	-9,5	1	-0,5
2D	10,5	2	-1,5
3I	-10,5	1	0,5
3D	9	1,5	1
4I	-11	2	0
4D	10,5	0,5	0,5
5I	-10	1	-0,5
5D	11,5	1,5	1
6I	-9,5	2,5	-1
6D	9	2	-1,5
7I	-10	1,5	-0,5
7D	10,5	2	-1
8I	-11	2	1
8D	10	1,5	0

Tabla 4. Coordenadas del punto más cercano a la región dorsoanterolateral del NST en el espesor de las fibras Intramesencefálicas del Nervio Oculomotor respecto al punto medio Intercomisural en los especímenes disecados.

	<i>Tercer Par Craneal</i>		
	x	y	z
1I	-1	-6	-9
1D	1,5	-7	-9,5
2I	-0,5	-6	-9
2D	1	-6,5	-9,5
3I	-0,5	-6,5	-10,5
3D	1	-7	-10
4I	-1,5	-7	-10
4D	0,5	-6	-11
5I	-1,5	-6,5	-10
5D	1	-7,5	-10,5
6I	-1	-6,5	-10,5
6D	1,5	-7	-9,5
7I	-1,5	-6,5	-9,5
7D	0,5	-7	-8,5
8I	-1,5	-7	-10
8D	1	-7,5	-10,5

Tabla 5. Coordenadas de la región dorsolateral de los 16 Núcleos Subtalámicos disecados.

	<i>Coordenadas Región Dorsolateral</i>		
	x	y	z
1I	-11	-2	-2
1D	11,5	-2	-2,5
2I	-10	-1	-4
2D	10,5	-1,5	-3
3I	-10,5	-2	-3
3D	11	-2,5	-2,5
4I	-10	-2,5	-3,5
4D	10,5	-1,5	-3
5I	-11,5	-1,5	-3
5D	10	-2	-2,5
6I	-11	-1,5	-1,5
6D	10,5	-2,5	-1,5
7I	-11	-2	-3
7D	10	-1,5	-2
8I	-11	-2,5	-2
8D	10,5	-1,5	-2,5

Tabla 6. Coordenadas de los puntos más rostrales de los 16 Núcleos Subtalámicos disecados.

	<i>Coordenadas Límite Rostral NST</i>		
	x	y	z
1I	-9,5	-2,5	-3
1D	9	-1,5	-4
2I	-12	-1,5	-3,5
2D	11	-2	-2,5
3I	-9,5	-0,5	-4
3D	9	-1	-4,5
4I	-9,5	-1	-3
4D	10,5	-1	-4
5I	-9,5	-0,5	-3,5
5D	9	-1,5	-3
6I	-10,5	-1,5	-2,5
6D	10	-1	-3
7I	-9,5	-1	-3
7D	9	-1	-2,5
8I	-9,5	-1	-2,5
8D	9	-1,5	-3,5
MEDIAS	±9,75	-1,25	-3,25

Tabla 7. Coordenadas de los puntos más caudales de los 16 Núcleos Subtalámicos disecados.

	<i>Coordenadas Límite Caudal NST</i>		
	x	y	z
1I	-12	-10	-6
1D	12,5	-10,5	-5,5
2I	-12	-9	-6
2D	11,5	-10	-5
3I	-11	-8,5	-6
3D	12,5	-9	-7,5
4I	-12	-10	-7
4D	12	-10,5	-6
5I	-13	-9	-6,5
5D	12,5	-8,5	-6,5
6I	-12,5	-8	-7,5
6D	13	-9,5	-7
7I	-12	-8,5	-7
7D	12,5	-10	-6,5
8I	-12,5	-8	-7,5
8D	12,5	-9	-6,5
MEDIAS	±12,25	-9,25	-6,5

Tabla 8. Coordenadas de los puntos más dorsales de los 16 Núcleos Subtalámicos disecados.

	<i>Coordenadas Límite Dorsal NST</i>		
	x	y	z
1I	-11,5	-7,5	-3,5
1D	11	-6	-3
2I	-11	-6,5	-3,5
2D	9,5	-5,5	-4
3I	-10,5	-5	-3,5
3D	12	-5,5	-3
4I	-11	-5,5	-4
4D	11	-6	-4,5
5I	-9,5	-6,5	-3,5
5D	11,5	-7	-3
6I	-10,5	-5,5	-3,5
6D	10	-5	-4
7I	-9	-6	-4
7D	11	-5	-4,5
8I	-10	-5	-4,5
8D	9	-4,5	-4
MEDIAS	±10,5	-5,75	-3,75

Tabla 9. Coordenadas de los puntos más ventrales de los 16 Núcleos Subtalámicos disecados.

	<i>Coordenadas Límite Ventral NST</i>		
	x	y	z
1I	-12,5	-4	-7
1D	12	-3,5	-7,5
2I	-12	-4	-5,5
2D	11,5	-4,5	-6
3I	-12	-4,5	-7
3D	11,5	-5	-6,5
4I	-11,5	-5	-6
4D	13,5	-3,5	-6,5
5I	-12,5	-3	-6,5
5D	12,5	-5	-5,5
6I	-11,5	-3,5	-7
6D	11	-3,5	-6
7I	-11,5	-5	-5
7D	11	-4,5	-6,5
8I	-11	-4,5	-6,5
8D	10,5	-5	-5
MEDIAS	±11,75	-4,25	-6,25

Tabla 10. Coordenadas de los puntos más mediales de los 16 Núcleos Subtalámicos disecados.

	<i>Coordenadas Límite Medial NST</i>		
	x	y	z
1I	-9,5	-5	-6
1D	9	-5,5	-7
2I	-8	-6,5	-6,5
2D	7,5	-7	-6
3I	-7,5	-6,5	-6,5
3D	8	-6	-7,5
4I	-8,5	-5,5	-6
4D	9	-5,5	-5,5
5I	-8	-6,5	-6,5
5D	8,5	-6,5	-6,5
6I	-7,5	-6	-7
6D	9	-7	-6
7I	-8,5	-6	-7,5
7D	9	-5,5	-6,5
8I	-9	-5,5	-6
8D	9,5	-5,5	-7
MEDIAS	±8,5	-6	-6,5

Tabla 11. Coordenadas de los puntos más laterales de los 16 Núcleos Subtalámicos disecados.

	<i>Coordenadas Límite Lateral NST</i>		
	x	y	z
1I	-14	-4	-3,5
1D	13,5	-3,5	-3
2I	-14,5	-3,5	-4
2D	15	-4,5	-3,5
3I	-12,5	-4,5	-2,5
3D	14	-4	-3
4I	-14,5	-3,5	-3,5
4D	13,5	-3,5	-4
5I	-15,5	-4	-4
5D	15	-4,5	-2,5
6I	-14	-3,5	-4
6D	14,5	-5	-3,5
7I	-13,5	-4	-4
7D	13,5	-3,5	-3,5
8I	-13,5	-4	-4
8D	13	-4,5	-3,5
MEDIAS	±14	-4	-3,5

Tabla 12. Distancia (d) desde la región dorsolateral de los 16 NST disecados hasta el punto más cercano en el espesor de la Cápsula Interna.

	<i>Coordenadas Región Dorsolateral</i>			<i>Cápsula Interna</i>			<i>D (mm)</i>
	x	y	z	x	y	z	
1I	-11	-2	-2	-15	2	1	6,4
1D	11,5	-2	-2,5	14,5	3	1,5	7,07
2I	-10	-1	-4	-14	1,5	2,5	8,03
2D	10,5	-1,5	-3	14	2,5	2	7,3
3I	-10,5	-2	-3	-14,5	2	3	8,25
3D	11	-2,5	-2,5	14,5	2	2,5	7,58
4I	-10	-2,5	-3,5	-14,5	2,5	1	8,09
4D	10,5	-1,5	-3	15	3	1	7,52
5I	-11,5	-1,5	-3	-14	1,5	1,5	5,96
5D	10	-2	-2,5	14,5	2	0,5	6,73
6I	-11	-1,5	-1,5	-14,5	2,5	1,5	6,1
6D	10,5	-2,5	-1,5	15	2	2,5	7,52
7I	-11	-2	-3	-14,5	2	1,5	6,96
7D	10	-1,5	-2	14	1,5	0,5	5,59
8I	-11	-2,5	-2	-14	2	1	6,18
8D	10,5	-1,5	-2,5	14,5	1,5	0,5	5,83
m							6,94

Tabla 13. Distancia (d) desde la región dorsolateral de los 16 NST disecados hasta el punto más cercano en el espesor del Lemnisco Medial.

	<i>Coordenadas Región Dorsolateral</i>			<i>Lemnisco Medial</i>			<i>D (mm)</i>
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
1I	-11	-2	-2	-9	-7	0	5,74
1D	11,5	-2	-2,5	9,5	-7	-0,5	5,74
2I	-10	-1	-4	-8	-6	-1,5	5,94
2D	10,5	-1,5	-3	9	-5,5	-1	4,72
3I	-10,5	-2	-3	-9	-6,5	0,5	5,89
3D	11	-2,5	-2,5	8,5	-6,5	-1	4,95
4I	-10	-2,5	-3,5	-8,5	-5,5	-0,5	4,5
4D	10,5	-1,5	-3	8,5	-6	-1,5	5,15
5I	-11,5	-1,5	-3	-9	-6,5	1,5	7,18
5D	10	-2	-2,5	9,5	-7	0,5	5,85
6I	-11	-1,5	-1,5	-9	-5,5	-2,5	4,58
6D	10,5	-2,5	-1,5	9,5	-6	-2	3,67
7I	-11	-2	-3	-8,5	-7	-1,5	5,79
7D	10	-1,5	-2	8	-6	-0,5	5,15
8I	-11	-2,5	-2	-9	-7	1	5,77
8D	10,5	-1,5	-2,5	9,5	-6,5	-0,5	5,48
m							5,38

Tabla 14. Distancia (d) desde la región dorsolateral de los 16 NST disecados hasta el punto más cercano en el espesor de las fibras frontopontinas.

	<i>Coordenadas Región Dorsolateral</i>			<i>Proyecciones Frontopontinas</i>			<i>D (mm)</i>
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
1I	-11	-2	-2	-11	1	-0,5	3,35
1D	11,5	-2	-2,5	11	1,5	-1,5	3,67
2I	-10	-1	-4	-9,5	1	-0,5	4,06
2D	10,5	-1,5	-3	10,5	2	-1,5	3,81
3I	-10,5	-2	-3	-10,5	1	0,5	4,61
3D	11	-2,5	-2,5	9	1,5	1	5,68
4I	-10	-2,5	-3,5	-11	2	0	5,79
4D	10,5	-1,5	-3	10,5	0,5	0,5	4,03
5I	-11,5	-1,5	-3	-10	1	-0,5	3,84
5D	10	-2	-2,5	11,5	1,5	1	5,17
6I	-11	-1,5	-1,5	-9,5	2,5	-1	4,3
6D	10,5	-2,5	-1,5	9	2	-1,5	4,74
7I	-11	-2	-3	-10	1,5	-0,5	4,42
7D	10	-1,5	-2	10,5	2	-1	3,67
8I	-11	-2,5	-2	-11	2	1	5,41
8D	10,5	-1,5	-2,5	10	1,5	0	3,94
m							4,41

Tabla 15. Distancia (d) desde la región dorsolateral de los 16 NST disecados hasta el punto más cercano en el espesor de las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal.

	<i>Coordenadas Región Dorsolateral</i>			<i>Tercer Par Craneal</i>			<i>D (mm)</i>
	x	y	z	x	y	z	
1I	-11	-2	-2	-1	-6	-9	12,85
1D	11,5	-2	-2,5	1,5	-7	-9,5	13,19
2I	-10	-1	-4	-0,5	-6	-9	11,84
2D	10,5	-1,5	-3	1	-6,5	-9,5	12,55
3I	-10,5	-2	-3	-0,5	-6,5	-10,5	13,29
3D	11	-2,5	-2,5	1	-7	-10	13,28
4I	-10	-2,5	-3,5	-1,5	-7	-10	11,61
4D	10,5	-1,5	-3	0,5	-6	-11	13,57
5I	-11,5	-1,5	-3	-1,5	-6,5	-10	13,19
5D	10	-2	-2,5	1	-7,5	-10,5	13,24
6I	-11	-1,5	-1,5	-1	-6,5	-10,5	14,35
6D	10,5	-2,5	-1,5	1,5	-7	-9,5	12,85
7I	-11	-2	-3	-1,5	-6,5	-9,5	12,36
7D	10	-1,5	-2	0,5	-7	-8,5	12,76
8I	-11	-2,5	-2	-1,5	-7	-10	13,21
8D	10,5	-1,5	-2,5	1	-7,5	-10,5	13,79
m							12

Tabla 16.

	<i>Eventos Clínicos relacionados con la estimulación</i>		
	Primer lado (96 puntos)	Segundo lado (117 puntos)	TOTAL (213 puntos)
Mejoría de la sintomatología motora	84 (87.5%)	81 (69.2%)	165 (77.5%)
Contracciones musculares tónicas	6 (6.25%)	22 (18.8%)	28 (13.1%)
Parestesias	34 (35.4%)	59 (50.4%)	93 (43.7%)
Desviación conjugada de la mirada	0 (0%)	2 (1.7%)	2 (0.9%)
Desviación no conjugada de la mirada	11 (11.5%)	9 (7.7%)	20 (9.4%)

Tabla 17. Coordenadas de los puntos diana calculados mediante el método anatómico indirecto basado en la posición del NR.

	<i>Diana basada en el método del NR</i>		
	x	y	z
1I	-11,19	-1,51	-3,15
1D	10,67	-1,89	-3,74
2I	-11,12	-2,19	-3,21
2D	11,4	-2,31	-4,03
3I	-11,34	-2,23	-2,98
3D	10,45	-2,96	-4,19
4I	-11,34	-1,78	-3,42
4D	10,76	-1,48	-2,89
5I	-11,8	-2,13	-3,03
5D	11,83	-2,03	-3,12
6I	-11,78	-2,46	-4,33
6D	11,13	-1,78	-2,56
7I	-11,38	-1,78	-3,18
7D	10,43	-1,96	-2,45
8I	-10,45	-2,14	-3,56
8D	11,39	-1,98	-2,97
9I	-11,13	-1,6	-3,19
9D	10,48	-1,49	-4,06
10I	-11,29	-1,87	-3,09
10D	10,98	-1,76	-3,55
11I	-11,32	-1,89	-3,42
11D	10,17	-1,68	-2,76
12I	-12,17	-2,46	-3,19
12D	11,88	-1,56	-2,98
13I	-11,01	-2,13	-4,19
13D	10,65	-1,76	-3,15
14I	-10,95	-1,77	-2,48
14D	10,73	-2,96	-3,56
15I	-11,12	-2,78	-3,12
15D	11,48	-3,04	-3,86
16I	-11,36	-1,79	-2,97
16D	11,64	-1,64	-3,61
17I	-11,37	-2,07	-3,33
17D	11,36	-2,24	-4,13
18I	-11,27	-1,43	-3,28
18D	10,39	-1,63	-3,95
19I	-11,4	-2,11	-3,2
19D	10,61	-3	-4,28
20I	-11,19	-1,83	-2,78
20D	10,93	-2,5	-2,51

21I	-11,18	-1,95	-3,39
21D	10,63	-1,88	-2,7
22I	-11,98	-2,08	-3,17
22D	11,83	-2,33	-3,41
Media I	-11,32	-2	-3,26
Media D	10,99	-2,08	-3,38

Tabla 18. Coordenadas de los puntos en los que la estimulación indujo una mejor respuesta clínica, y en los que por tanto se decidió colocar la punta activa del electrodo definitivo.

	<i>Coordenadas del punto diana terapéutico</i>		
	x	y	z
1I	-13,43	-1,47	-4,19
1D	10,06	-2,32	-3,39
2I	-10,66	-2,01	-2,53
2D	12,87	-1,76	-2,82
3I	-12,76	-2,45	-3,21
3D	10,23	-3,45	-3,97
4I	-11,12	-2,34	-3,98
4D	10,13	-2,43	-3,12
5I	-10,49	-2,49	-3,21
5D	14,32	-2,76	-3,37
6I	-11,16	-2,88	-4,76
6D	12,29	-3,15	-2,01
7I	-11,02	-2,34	-3,27
7D	10,09	-2,11	-3,01
8I	-12,46	-3,1	-3,81
8D	10,89	-2,35	-4,57
9I	-13,35	-1,37	-2,97
9D	10,18	-2,01	-3,82
10I	-10,56	-2,09	-3,37
10D	12,46	-1,59	-3,72
11I	-11,16	-2,63	-3,49
11D	10,32	-2,16	-3,19
12I	-12,33	-3,06	-2,58
12D	10,13	-1,73	-3,14
13I	-11,43	-2,39	-3,01
13D	12,23	-2,03	-4,17
14I	-10,09	-1,55	-3,27
14D	13,45	-2,44	-3,12
15I	-10,56	-2,76	-3,13
15D	10,87	-3,25	-3,47
16I	-10,49	-2,15	-3,2
16D	13,78	-1,55	-3,98
17I	-10,57	-2,07	-2,32
17D	12,46	-1,99	-2,28
18I	-13,67	-1,32	-2,41
18D	10,25	-2,23	-3,34
19I	-12,99	-2,3	-3,9
19D	10,11	-3,2	-3,3

20I	-11,26	-4,66	-2,82
20D	10,56	-3,3	-2,99
21I	-11,07	-2,51	-3,35
21D	10,04	-2,51	-3,47
22I	-10,09	-2,78	-3,51
22D	14,23	-2,2	-3,55
Media I	-11,49	-2,4	-3,29
Media D	11,45	-2,39	-3,35

Tabla 19. Registro de las coordenadas más cercanas al punto diana terapéutico en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna.

	<i>Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna</i>		
	x	y	z
1I	-14,87	-3,98	-2,19
1D	13,69	-3,13	-2,01
2I	-14,02	-3,47	-3,17
2D	14,64	-2,96	-1,09
3I	-14,56	-3,19	-1,45
3D	13,87	-2,34	-1,79
4I	-14,66	-3,09	-2,15
4D	14,05	-2,79	-1,67
5I	-13,77	-3,16	-2,07
5D	16,59	-3,45	-1,34
6I	-14,66	-3,09	-1,55
6D	14,93	-2,02	-2,84
7I	-14,82	-3,05	-1,76
7D	13,98	-2,83	-1,43
8I	-15,06	-2,36	-2,03
8D	14,13	-3,08	-3,27
9I	-15,33	-2,68	-2,02
9D	14,13	-2,44	-1,93
10I	-13,72	-2,9	-2,01
10D	14,84	-2,14	-2,03
11I	-14,59	-3,07	-1,99
11D	13,29	-3,11	-2,13
12I	-14,91	-2,16	-1,76
12D	14,19	-2,73	-2,1
13I	-14,68	-3,29	-1,4
13D	15,41	-3,76	-2,51
14I	-13,93	-2,56	-2,33
14D	15,17	-3,78	-1,82
15I	-14,32	-3,19	-1,85
15D	13,99	-2,78	-1,32
16I	-13,82	-2,55	-2,67
16D	15,88	-3,12	-1,8
17I	-13,46	-2,47	-1,92
17D	14,96	-3,01	-1,67
18I	-15,79	-3,67	-1,48
18D	13,45	-3,32	-1,89
19I	-15,89	-3,11	-2,05

19D	13,43	-2,77	-1,72
20I	-14,99	-2,13	-1,67
20D	13,43	-2,94	-1,88
21I	-14,78	-3,05	-2,07
21D	14,04	-2,81	-2,17
22I	-13,55	-3,46	-2,18
22D	16,17	-3,41	-1,83
Media I	-14,55	-2,99	-1,99
Media D	14,47	-2,94	-1,92

Tabla 20. Registro de las coordenadas más cercanas al punto diana terapéutico en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial.

	<i>Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial</i>		
	x	y	z
1I	-13,62	-5,79	-6,32
1D	13,95	-6,94	-5,13
2I	-13,87	-6,76	-6,43
2D	12,86	-6,14	-5,23
3I	-11,88	-6,79	-5,71
3D	12,21	-7,16	-6,41
4I	-12,55	-6,58	-5,43
4D	12,45	-6,76	-5,65
5I	-12,02	-6,99	-6,15
5D	12,13	-7,04	-6,43
6I	-12,17	-6,87	-5,57
6D	12,49	-6,49	-6,04
7I	-12,37	-6,57	-6,31
7D	12,78	-6,19	-5,65
8I	-12,52	-6,54	-6,77
8D	12,65	-6,32	-6,01
9I	-12,82	-6,45	-4,99
9D	11,89	-6,94	-4,56
10I	-14,07	-6,33	-5,49
10D	13,41	-6,56	-6,12
11I	-12,37	-6,59	-5,72
11D	12,71	-6,19	-5,89
12I	-12,61	-6,6	-5,91
12D	12,44	-7,01	-5,74
13I	-12,54	-7,09	-5,18
13D	12,31	-6,85	-6,71
14I	-12,39	-6,94	-4,71
14D	12,48	-6,31	-5,98
15I	-12,43	-6,71	-5,93
15D	12,14	-6,76	-6,04
16I	-12,03	-6,45	-6,21
16D	12,31	-7,02	-5,29
17I	-12,45	-6,87	-5,39
17D	12,25	-6,71	-4,69
18I	-13,35	-5,29	-5,92
18D	13,44	-5,73	-6,01
19I	-12,43	-6,51	-5,93
19D	12,81	-6,35	-6,05

20I	-12,96	-6,83	-6,54
20D	13,49	-6,94	-5,41
21I	-12,59	-7,12	-5,91
21D	11,93	-6,88	-5,66
22I	-12,81	-6,92	-6,13
22D	12,36	-7,16	-6,44
Media I	-12,09	-6,3	-5,57
Media D	12,05	-6,33	-5,49

Tabla 21. Registro de las coordenadas más cercanas al punto diana terapéutico en el espesor de las fibras frontopontinas descendentes desde el Campo Ocular Frontal.

	<i>Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en el espesor de las fibras de las proyecciones frontopontinas</i>		
	x	y	z
1I	-13,19	0,16	-3,87
1D	11,96	0,03	-3,25
2I	-10,75	-0,67	-2,49
2D	12,59	-0,78	-3,05
3I	-12,39	0,27	-3,46
3D	11,07	-0,91	-4,14
4I	-11,23	-0,78	-3,72
4D	10,37	0,04	-3,23
5I	-11,96	-1,05	-4,17
5D	12,97	-1,11	-3,32
6I	-12,03	-0,41	-4,52
6D	12,17	-0,14	-2,26
7I	-12,07	0,08	-3,21
7D	11,17	-0,93	-3,37
8I	-13,01	-1,18	-3,77
8D	11,27	-1,11	-2,67
9I	-13,43	0,03	-3,07
9D	11,51	-0,54	-3,57
10I	-12,34	-1,23	-2,98
10D	12,99	0,31	-4,06
11I	-11,87	-0,85	-3,91
11D	11,51	-0,93	-3,46
12I	-13,09	-0,43	-3,12
12D	10,96	-0,21	-4,05
13I	-12,07	0,11	-3,41
13D	12,12	-0,76	-3,87
14I	-11,94	-0,67	-3,49
14D	13,17	-1,34	-3,26
15I	-11,58	-0,78	-4,27
15D	11,92	-1,65	-3,89
16I	-12,09	-0,43	-3,56
16D	13,16	0,29	-3,46
17I	-11,89	-0,56	-3,14
17D	12,84	-0,23	-3,89
18I	-13,41	0,49	-3,6
18D	11,56	-0,94	-4,12

19I	-12,01	-1,02	-4,17
19D	11,23	-1,49	-3,23
20I	-11,79	-1,95	-3,71
20D	12,71	-1,17	-3,24
21I	-11,58	-0,98	-3,43
21D	11,73	-0,09	-4,28
22I	-11,41	-1,12	-3,33
22D	13,23	-0,89	-3,92
Media I	-11,62	-0,54	-3,41
Media D	11,41	-0,62	-3,35

Tabla 22. Registro de las coordenadas más cercanas al punto diana terapéutico en el espesor de las fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor.

	<i>Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en el espesor de las fibras del nervio oculomotor</i>		
	x	y	z
1I	-7,32	-2,48	-7,98
1D	8,25	-3,63	-8,56
2I	-8,13	-2,87	-7,65
2D	7,89	-3,17	-7,92
3I	-8,01	-2,98	-8,24
3D	8,43	-3,01	-8,76
4I	-7,72	-3,31	-8,99
4D	7,96	-3,12	-8,05
5I	-8,13	-4,18	-8,01
5D	7,12	-3,56	-8,29
6I	-7,65	-2,21	-8,2
6D	8,01	-3,04	-8,1
7I	-6,71	-4,03	-8,12
7D	8,01	-2,37	-6,54
8I	-7,93	-2,53	-8,37
8D	7,13	-2,91	-8,16
9I	-8,07	-3,57	-8,43
9D	7,92	-4,22	-7,13
10I	-7,91	-4,19	-7,93
10D	7,56	-3,84	-7,12
11I	-8,83	-2,96	-6,34
11D	7,86	-3,17	-7,12
12I	-8,17	-3,41	-6,97
12D	8,02	-3,9	-7,43
13I	-8,21	-4,12	-7,57
13D	8,14	-3,12	-7,59
14I	-7,56	-3,07	-8,12
14D	8,27	-4,5	-6,93
15I	-8,06	-4,17	-7,97
15D	7,43	-3,21	-8,13
16I	-7,93	-2,53	-8,37
16D	7,13	-2,91	-8,16
17I	-8,07	-3,57	-8,43
17D	7,92	-4,22	-7,13
18I	-7,91	-4,19	-7,93
18D	7,56	-3,84	-7,12
19I	-8,83	-2,96	-6,34
19D	7,86	-3,17	-7,12

20I	-8,17	-3,41	-6,97
20D	8,02	-3,9	-7,43
21I	-8,01	-2,98	-8,24
21D	8,43	-3,01	-8,76
22I	-7,72	-3,31	-8,99
22D	7,96	-3,12	-8,05
Media I	-7,61	-3,17	-7,51
Media D	7,5	-3,26	-7,34

Tabla 23. Registro de las coordenadas de los puntos en los que la microestimulación produjo contracciones musculares tónicas en el hemicuerpo contralateral.

	<i>Coordenadas de los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de contracciones musculares tónicas</i>		
	x	y	z
1	-13,19	-2,03	-1,67
2	14,01	-2,16	-1,89
3	13,73	-2,87	-2,41
4	-14,14	-2,75	-1,27
5	14,54	-3,07	-1,95
6	-14,07	-2,48	-2,12
7	-13,77	-2,53	-1,93
8	14,46	-2,59	-1,89
9	-13,07	-2,25	-1,43
10	-13,55	-2,31	-2,02
11	-14,43	-3,27	-1,59
12	13,49	-2,74	-1,79
13	-14,03	-3,14	-1,42
14	13,98	-2,49	-1,87
15	14,12	-2,67	-2,01
16	-13,79	-2,89	-1,94
17	13,36	-2,56	-1,65
18	13,12	-2,19	-1,55
19	13,29	-2,45	-1,7
20	-14,51	-1,41	-2,47
21	14,34	-2,63	-1,77
22	-13,71	-2,28	-1,99
23	14,01	-2,13	-2,01
24	13,56	-2,43	-1,79
25	-14,18	-2,13	-2,17
26	13,78	-3,14	-1,93
27	14,41	-2,77	-1,87
28	-14,34	-2,76	-2,12
Media I	-13,91	-2,48	-1,86
Media D	13,88	-2,59	-1,87

Tabla 24. Registro de las coordenadas de los puntos en los que la microestimulación produjo contracciones musculares tónicas en el hemicuerpo contralateral.

	<i>Coordenadas de los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de parestesias</i>		
	x	y	z
1	-11,23	-3,56	-4,87
2	12,17	-2,88	-3,73
3	11,86	-3,12	-4,23
4	-12,53	-2,76	-3,21
5	12,09	-2,93	-3,77
6	12,64	-2,32	-3,18
7	12,89	-2,08	-2,56
8	-12,32	-2,81	-3,45
9	-11,67	-3,19	-4,14
10	12,2	-2,92	-3,77
11	-12,37	-2,25	-2,13
12	-11,45	-3,27	-4,19
13	-13,08	-2,12	-2,96
14	12,56	-2,43	-3,65
15	12,27	-3,45	-3,89
16	-11,94	-3,15	-4,09
17	12,33	-2,98	-3,59
18	-12,44	-2,71	-3,17
19	-11,39	-3,56	-4,14
20	11,56	-3,25	-4,09
21	12,47	-3,43	-4,12
22	-11,24	-3,68	-4,21
23	11,88	-3,31	-3,56
24	12,41	-2,46	-3,08
25	12,56	-2,21	-2,93
26	-11,89	-3,45	-4,61
27	12,54	-2,52	-3,58
28	11,54	-3,76	-4,25
29	12,35	-2,79	-3,89
30	-11,79	-3,41	-4,21
31	12,67	-2,59	-3,69
32	-11,41	-3,73	-4,15
33	-12,75	-2,11	-3,29
34	11,54	-3,43	-4,42
35	11,34	-3,67	-4,13
36	-11,45	-3,56	-4,02
37	12,71	-2,34	-3,19

38	11,95	-3,21	-4,16
39	12,76	-2,34	-3,19
40	-11,63	-3,57	-4,28
41	11,86	-3,45	-4,19
42	-12,76	-2,49	-3,71
43	12,33	-2,55	-3,67
44	12,39	-2,14	-3,61
45	-11,54	-3,12	-4,45
46	-11,12	-3,56	-4,76
47	-10,67	-4,03	-5,19
48	12,47	-2,85	-3,78
49	13,45	-3,02	-3,54
50	-12,61	-3,19	-2,97
51	-11,59	-3,43	-4,58
52	11,54	-3,82	-4,67
53	12,41	-2,54	-3,34
54	-12,34	-2,76	-3,45
55	-11,83	-3,24	-4,29
56	-11,45	-3,47	-4,51
57	12,44	-2,76	-3,48
58	12,07	-2,89	-3,77
59	11,79	-3,12	-4,26
60	-12,42	-2,56	-3,59
61	11,14	-4,01	-4,96
62	-12,48	-2,65	-3,41
63	-12,13	-2,97	-3,91
64	11,47	-3,17	-4,09
65	11,19	-3,67	-4,58
66	12,58	-2,44	-3,37
67	-11,43	-3,31	-4,28
68	-11,11	-3,45	-4,56
69	12,41	-2,78	-3,59
70	11,79	-3,31	-4,17
71	12,81	-2,42	-3,21
72	12,43	-2,76	-3,51
73	-12,43	-2,14	-3,32
74	-12,09	-2,65	-3,78
75	11,38	-3,32	-4,44
76	11,09	-3,51	-4,74
77	-12,43	-2,23	-3,39
78	-12,16	-2,69	-3,71
79	-11,81	-3,18	-4,07
80	12,3	-2,55	-3,72
81	11,78	-3,27	-4,34
82	12,25	-2,77	-3,81

83	12,07	-2,98	-3,83
84	-11,83	-3,16	-4,23
85	12,65	-2,54	-3,28
86	12,23	-2,79	-3,65
87	11,56	-3,45	-4,27
88	11,13	-3,65	-4,78
89	-11,65	-3,41	-4,2
90	-11,43	-3,59	-4,41
91	12,37	-2,86	-3,78
92	11,97	-3,05	-4,1
93	11,42	-3,37	-4,29
Media I	-11,6	-3,01	-3,85
Media D	12,1	-2,98	-3,84

Tabla 25. Registro de las coordenadas de los puntos en los que la microestimulación produjo una desviación conjugada de la mirada.

<i>Coordenadas de los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de desviación no conjugada de la mirada</i>			
	x	y	z
1	-12,51	-1,19	-4,19
2	-12,06	-1,83	-4,03

Tabla 26. Registro de las coordenadas de los puntos en los que la microestimulación produjo una desviación no conjugada de la mirada.

<i>Coordenadas de los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de desviación no conjugada de la mirada</i>			
	x	y	z
1	-11,25	-4,31	-7
2	-11,43	-4,08	-5,93
3	12,5	-3,17	-4,03
4	-12,81	-3,07	-4,12
5	-11,16	-4,8	-7,14
6	-11,1	-4,86	-7,19
7	11,9	-3,8	-6,12
8	10,87	-4,92	-7,41
9	-11,67	-3,16	-4,71
10	11,12	-4,26	-5,08
11	-13,32	-2,14	-3,68
12	-12,81	-2,96	-4,19
13	-11,57	-4,01	-5,4
14	12,19	-3,26	-4,29
15	-13,51	-2,8	-3,03
16	13,46	-2,04	-4,21
17	-11,84	-5,3	-7,01
18	11,96	-3,27	-4,91
19	-12,03	-4,13	-5,23
20	-11,9	-3,14	-5,26
Media I	-12,03	-3,75	-5,38
Media D	12	-3,53	-5,15

Tabla 27. Registro de las coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de contracciones musculares tónicas.

<i>Coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras motoras de la CI más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de contracciones musculares tónicas</i>			
	x	y	z
1	-12,53	-2,76	-3,21
2	12,09	-2,93	-3,77
3	12,64	-2,32	-3,18
4	-13,08	-2,12	-2,96
5	12,89	-2,08	-2,56
6	-12,32	-2,81	-3,45
7	-11,67	-3,19	-4,14
8	12,2	-2,92	-3,77
9	-12,37	-2,25	-2,13
10	-11,45	-3,27	-4,19
11	-13,45	-2,18	-3,8
12	12,56	-2,43	-3,65
13	-13,29	-2,68	-3,12
14	11,56	-3,25	-4,09
15	12,47	-3,43	-4,12
16	-11,24	-3,68	-4,21
17	11,88	-3,31	-3,56
18	12,41	-2,46	-3,08
19	12,56	-2,21	-2,93
20	-13,59	-2,19	-2,76
21	12,35	-2,79	-3,89
22	-11,79	-3,41	-4,21
23	12,67	-2,59	-3,69
24	11,86	-3,45	-4,19
25	-12,76	-2,49	-3,71
26	12,33	-2,55	-3,67
27	13,45	-3,02	-3,54
28	-12,61	-3,19	-2,97
Media I	-12,47	-2,79	-3,45
Media D	12,39	-2,78	-3,58

Tabla 28. Registro de las coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de parestesias.

	<i>Coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras del LM más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de parestesias</i>		
	x	y	z
1	-13,62	-5,79	-6,32
2	13,95	-6,94	-5,13
3	13,87	-6,76	-6,43
4	-14,07	-6,33	-5,49
5	13,41	-6,56	-6,12
6	12,49	-6,12	-5,96
7	12,15	-5,13	-4,91
8	-13,35	-5,29	-5,92
9	-13,44	-5,73	-6,01
10	12,39	-5,99	-6,12
11	-12,65	-5,51	-5,63
12	-12,31	-6,19	-5,94
13	-12,82	-6,45	-4,99
14	11,89	-6,94	-4,56
15	12,76	-7,04	-5,13
16	-12,45	-6,83	-5,54
17	13,49	-6,94	-5,41
18	-12,59	-7,12	-5,91
19	-11,93	-6,88	-5,66
20	12,43	-7,43	-4,58
21	12,39	-6,67	-5,41
22	-12,81	-6,92	-6,13
23	12,36	-7,16	-6,44
24	12,86	-7,34	-5,39
25	12,4	-6,93	-5,29
26	-12,61	-6,6	-4,91
27	12,44	-7,01	-5,74
28	12,55	-6,34	-5,13
29	11,98	-6,76	-5,89
30	-12,13	-6,85	-4,93
31	12,17	-6,45	-5,66
32	-12,56	-7,04	-5,96
33	-12,37	-6,59	-5,72
34	12,71	-6,19	-5,89
35	12,59	-6,85	-5,13

36	-12,42	-6,76	-5,29
37	12,05	-6,54	-5,89
38	12,05	-6,45	-5,61
39	11,98	-6,59	-5,43
40	-12,43	-6,51	-5,93
41	12,81	-6,35	-6,05
42	-12,39	-6,94	-4,71
43	12,48	-6,31	-5,98
44	12,86	-6,14	-5,23
45	-11,88	-6,79	-5,71
46	-11,95	-7,29	-5,14
47	-11,93	-7,31	-5,27
48	12,06	-6,84	-5,51
49	12,43	-6,32	-6,17
50	-12,92	-6,1	-5,84
51	-12,18	-6,92	-6,43
52	12,17	-7,05	-6,43
53	12,33	-6,84	-4,81
54	-12,67	-6,99	-5,84
55	-12,31	-6,79	-4,76
56	-12,04	-6,83	-4,69
57	12,76	-6,52	-5,59
58	12,65	-6,71	-5,33
59	12,13	-6,49	-5,96
60	-12,76	-6,91	-5,47
61	12,21	-7,16	-6,41
62	-12,55	-6,58	-5,43
63	-12,45	-6,76	-5,65
64	12,02	-6,99	-6,15
65	12,13	-7,04	-6,43
66	12,17	-6,87	-5,57
67	-12,32	-6,71	-4,49
68	-12,02	-6,83	-4,87
69	12,49	-6,49	-6,04
70	12,37	-6,57	-6,31
71	12,78	-6,19	-5,65
72	12,52	-6,54	-5,76
73	-12,65	-6,32	-6,01
74	-12,54	-7,09	-5,18
75	12,31	-6,85	-6,71
76	12,19	-6,73	-6,54
77	-12,16	-6,29	-6,15
78	-12,43	-6,45	-6,08
79	-12,01	-6,63	-5,31
80	12,43	-6,78	-6,01

81	11,92	-6,89	-4,87
82	12,43	-6,71	-5,93
83	12,14	-6,76	-6,04
84	-12,03	-6,45	-6,21
85	12,31	-7,02	-5,29
86	12,45	-6,87	-5,39
87	12,25	-6,71	-4,69
88	12,01	-6,6	-5,18
89	-11,89	-6,51	-5,93
90	-11,56	-6,41	-5,57
91	12,03	-6,63	-6,12
92	12,37	-6,54	-5,64
93	12,35	-6,87	-6,04
Media I	-12,16	-6,43	-5,43
Media D	12,45	-6,67	-5,71

Tabla 29. Registro de las coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras frontopontinas descendentes del Campo Ocular Frontal más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de una desviación conjugada de la mirada.

<i>Coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras frontopontinas más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de desviación conjugada de la mirada</i>			
	x	y	z
1	-12,7	-0,57	-4,07
2	-12,51	-1,51	-3,96

Tabla 30. Registro de las coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras intramesencefálicas del nervio oculomotor más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de una desviación no conjugada de la mirada.

<i>Coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras intramesencefálicas del III par más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de desviación no conjugada de la mirada</i>			
	x	y	z
1	-7,65	-2,21	-8,2
2	-8,01	-3,04	-8,1
3	6,71	-4,03	-8,12
4	-8,01	-2,37	-6,54
5	-7,93	-2,53	-8,37
6	-7,13	-2,91	-8,16
7	8,07	-3,57	-8,43
8	7,92	-4,22	-7,13
9	-7,91	-4,19	-7,93
10	7,56	-3,84	-7,12
11	-8,83	-2,96	-6,34
12	-7,86	-3,17	-7,12
13	-8,17	-3,41	-6,97
14	8,02	-3,9	-7,43
15	-8,21	-4,12	-7,57
16	8,14	-3,12	-7,59
17	-7,56	-3,07	-8,12
18	8,27	-4,5	-6,93
19	-8,06	-4,17	-7,97
20	-7,43	-3,21	-8,13
Media I	-7,9	-3,18	-7,66
Media D	7,81	-3,88	-7,54

Tabla 31. Distancias vectoriales entre los puntos diana calculados mediante el método probabilístico indirecto y los puntos con mejor respuesta clínica.

	<i>Coordenadas del punto diana probabilístico</i>			<i>Coordenadas del punto diana terapéutico</i>			Distancia vectorial
	x₁	y₁	z₁	x₂	y₂	z₂	
1I	-12	-3	-4	-13,43	-1,47	-4,19	2,10
1D	12	-3	-4	10,06	-2,32	-3,39	2,14
2I	-12	-3	-4	-10,66	-2,01	-2,53	2,22
2D	12	-3	-4	12,87	-1,76	-2,82	1,92
3I	-12	-3	-4	-12,76	-2,45	-3,21	1,23
3D	12	-3	-4	10,23	-3,45	-3,97	1,83
4I	-12	-3	-4	-11,12	-2,34	-3,98	1,10
4D	12	-3	-4	10,13	-2,43	-3,12	2,14
5I	-12	-3	-4	-10,49	-2,49	-3,21	1,78
5D	12	-3	-4	14,32	-2,76	-3,37	2,42
6I	-12	-3	-4	-11,16	-2,88	-4,76	1,14
6D	12	-3	-4	12,29	-3,15	-2,01	2,02
7I	-12	-3	-4	-11,02	-2,34	-3,27	1,39
7D	12	-3	-4	10,09	-2,11	-3,01	2,33
8I	-12	-3	-4	-12,46	-3,1	-3,81	0,51
8D	12	-3	-4	10,89	-2,35	-4,57	1,41
9I	-12	-3	-4	-13,35	-1,37	-2,97	2,35
9D	12	-3	-4	10,18	-2,01	-3,82	2,08
10I	-12	-3	-4	-10,56	-2,09	-3,37	1,82
10D	12	-3	-4	12,46	-1,59	-3,72	1,51
11I	-12	-3	-4	-11,16	-2,63	-3,49	1,05
11D	12	-3	-4	10,32	-2,16	-3,19	2,05
12I	-12	-3	-4	-12,33	-3,06	-2,58	1,46
12D	12	-3	-4	10,13	-1,73	-3,14	2,42
13I	-12	-3	-4	-11,43	-2,39	-3,01	1,30
13D	12	-3	-4	12,23	-2,03	-4,17	1,43
14I	-12	-3	-4	-10,09	-1,55	-3,27	2,51
14D	12	-3	-4	13,45	-2,44	-3,12	1,79
15I	-12	-3	-4	-10,56	-2,76	-3,13	1,70
15D	12	-3	-4	10,87	-3,25	-3,47	1,27
16I	-12	-3	-4	-10,49	-2,15	-3,2	1,91
16D	12	-3	-4	13,78	-1,55	-3,98	2,30
17I	-12	-3	-4	-10,57	-2,07	-2,32	2,39
17D	12	-3	-4	12,46	-1,99	-2,28	2,05
18I	-12	-3	-4	-13,67	-1,32	-2,41	2,85
18D	12	-3	-4	10,25	-2,23	-3,34	2,02
19I	-12	-3	-4	-12,99	-2,3	-3,9	1,22
19D	12	-3	-4	10,11	-3,2	-3,3	2,02
20I	-12	-3	-4	-11,26	-4,66	-2,82	1,83

20D	12	-3	-4	10,56	-3,3	-2,99	1,78
21I	-12	-3	-4	-11,07	-2,51	-3,35	1,24
21D	12	-3	-4	10,04	-2,51	-3,47	2,09
22I	-12	-3	-4	-10,09	-2,78	-3,51	1,98
22D	12	-3	-4	14,23	-2,2	-3,55	2,43
Media							1,83±0,49

Tabla 32. Distancias vectoriales entre los puntos diana calculados mediante el método anatómico indirecto y los puntos con mejor respuesta clínica.

	<i>Coordenadas del punto diana anatómico</i>			<i>Coordenadas del punto diana terapéutico</i>			Distancia vectorial
	x₁	y₁	z₁	x₂	y₂	z₂	
1I	-11,19	-1,51	-3,15	-13,43	-1,47	-4,19	2,47
1D	10,67	-1,89	-3,74	10,06	-2,32	-3,39	0,82
2I	-11,12	-2,19	-3,21	-10,66	-2,01	-2,53	0,84
2D	11,4	-2,31	-4,03	12,87	-1,76	-2,82	1,98
3I	-11,34	-2,23	-2,98	-12,76	-2,45	-3,21	1,45
3D	10,45	-2,96	-4,19	10,23	-3,45	-3,97	0,58
4I	-11,34	-1,78	-3,42	-11,12	-2,34	-3,98	0,82
4D	10,76	-1,48	-2,89	10,13	-2,43	-3,12	1,00
5I	-11,8	-2,13	-3,03	-10,49	-2,49	-3,21	1,37
5D	11,83	-2,03	-3,12	14,32	-2,76	-3,37	2,61
6I	-11,78	-2,46	-4,33	-11,16	-2,88	-4,76	0,86
6D	11,13	-1,78	-2,56	12,29	-3,15	-2,01	1,88
7I	-11,38	-1,78	-3,18	-11,02	-2,34	-3,27	0,72
7D	10,43	-1,96	-2,45	10,09	-2,11	-3,01	0,67
8I	-10,45	-2,14	-3,56	-12,46	-3,1	-3,81	2,24
8D	11,39	-1,98	-2,97	10,89	-2,35	-4,57	1,72
9I	-11,13	-1,6	-3,19	-13,35	-1,37	-2,97	2,24
9D	10,48	-1,49	-4,06	10,18	-2,01	-3,82	0,65
10I	-11,29	-1,87	-3,09	-10,56	-2,09	-3,37	0,81
10D	10,98	-1,76	-3,55	12,46	-1,59	-3,72	1,49
11I	-11,32	-1,89	-3,42	-11,16	-2,63	-3,49	0,76
11D	10,17	-1,68	-2,76	10,32	-2,16	-3,19	0,66
12I	-12,17	-2,46	-3,19	-12,33	-3,06	-2,58	0,87
12D	11,88	-1,56	-2,98	10,13	-1,73	-3,14	1,77
13I	-11,01	-2,13	-4,19	-11,43	-2,39	-3,01	1,28
13D	10,65	-1,76	-3,15	12,23	-2,03	-4,17	1,90
14I	-10,95	-1,77	-2,48	-10,09	-1,55	-3,27	1,19
14D	10,73	-2,96	-3,56	13,45	-2,44	-3,12	2,80
15I	-11,12	-2,78	-3,12	-10,56	-2,76	-3,13	0,56
15D	11,48	-3,04	-3,86	10,87	-3,25	-3,47	0,75
16I	-11,36	-1,79	-2,97	-10,49	-2,15	-3,2	0,97
16D	11,64	-1,64	-3,61	13,78	-1,55	-3,98	2,17
17I	-11,37	-2,07	-3,33	-10,57	-2,07	-2,32	1,29
17D	11,36	-2,24	-4,13	12,46	-1,99	-2,28	2,17
18I	-11,27	-1,43	-3,28	-13,67	-1,32	-2,41	2,56
18D	10,39	-1,63	-3,95	10,25	-2,23	-3,34	0,87
19I	-11,4	-2,11	-3,2	-12,99	-2,3	-3,9	1,75
19D	10,61	-3	-4,28	10,11	-3,2	-3,3	1,12
20I	-11,19	-1,83	-2,78	-11,26	-4,66	-2,82	2,83

20D	10,93	-2,5	-2,51	10,56	-3,3	-2,99	1,01
21I	-11,18	-1,95	-3,39	-11,07	-2,51	-3,35	0,57
21D	10,63	-1,88	-2,7	10,04	-2,51	-3,47	1,16
22I	-11,98	-2,08	-3,17	-10,09	-2,78	-3,51	2,04
22D	11,83	-2,33	-3,41	14,23	-2,2	-3,55	2,40
Media							1,42±0,69

Tabla 33. Distancia vectorial entre los puntos diana clásico y anatómico.

	<i>Coordenadas del punto diana probabilístico</i>			<i>Coordenadas del punto diana anatómico</i>			Distancia vectorial
	x₁	y₁	z₁	x₁'	y₁'	z₁'	
1I	-12	-3	-4	-11,19	-1,51	-3,15	1,90
1D	12	-3	-4	10,67	-1,89	-3,74	1,75
2I	-12	-3	-4	-11,12	-2,19	-3,21	1,43
2D	12	-3	-4	11,4	-2,31	-4,03	0,91
3I	-12	-3	-4	-11,34	-2,23	-2,98	1,44
3D	12	-3	-4	10,45	-2,96	-4,19	1,56
4I	-12	-3	-4	-11,34	-1,78	-3,42	1,50
4D	12	-3	-4	10,76	-1,48	-2,89	2,25
5I	-12	-3	-4	-11,8	-2,13	-3,03	1,32
5D	12	-3	-4	11,83	-2,03	-3,12	1,32
6I	-12	-3	-4	-11,78	-2,46	-4,33	0,67
6D	12	-3	-4	11,13	-1,78	-2,56	2,08
7I	-12	-3	-4	-11,38	-1,78	-3,18	1,68
7D	12	-3	-4	10,43	-1,96	-2,45	2,44
8I	-12	-3	-4	-10,45	-2,14	-3,56	1,83
8D	12	-3	-4	11,39	-1,98	-2,97	1,57
9I	-12	-3	-4	-11,13	-1,6	-3,19	1,84
9D	12	-3	-4	10,48	-1,49	-4,06	2,14
10I	-12	-3	-4	-11,29	-1,87	-3,09	1,62
10D	12	-3	-4	10,98	-1,76	-3,55	1,67
11I	-12	-3	-4	-11,32	-1,89	-3,42	1,43
11D	12	-3	-4	10,17	-1,68	-2,76	2,57
12I	-12	-3	-4	-12,17	-2,46	-3,19	0,99
12D	12	-3	-4	11,88	-1,56	-2,98	1,87
13I	-12	-3	-4	-11,01	-2,13	-4,19	1,33
13D	12	-3	-4	10,65	-1,76	-3,15	2,17
14I	-12	-3	-4	-10,95	-1,77	-2,48	2,22
14D	12	-3	-4	10,73	-2,96	-3,56	1,34
15I	-12	-3	-4	-11,12	-2,78	-3,12	1,26
15D	12	-3	-4	11,48	-3,04	-3,86	0,54
16I	-12	-3	-4	-11,36	-1,79	-2,97	1,71
16D	12	-3	-4	11,64	-1,64	-3,61	1,46
17I	-12	-3	-4	-11,37	-2,07	-3,33	1,31
17D	12	-3	-4	11,36	-2,24	-4,13	1,00
18I	-12	-3	-4	-11,27	-1,43	-3,28	1,88
18D	12	-3	-4	10,39	-1,63	-3,95	2,11
19I	-12	-3	-4	-11,4	-2,11	-3,2	1,34
19D	12	-3	-4	10,61	-3	-4,28	1,42
20I	-12	-3	-4	-11,19	-1,83	-2,78	1,87
20D	12	-3	-4	10,93	-2,5	-2,51	1,90

21I	-12	-3	-4	-11,18	-1,95	-3,39	1,47
21D	12	-3	-4	10,63	-1,88	-2,7	2,45
22I	-12	-3	-4	-11,98	-2,08	-3,17	1,23
22D	12	-3	-4	11,83	-2,33	-3,41	0,91
Media							1,61±0,47

Tabla 34. Distancia vectorial entre el punto terapéutico (microestimulación sin aparición de efectos adversos) y el punto más cercano en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna.

	<i>Coordenadas del punto diana terapéutico</i>			<i>Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna</i>			Distancia vectorial
	X₂	Y₂	Z₂	X₁₁	Y₁₁	Z₁₁	
1I	-13,43	-1,47	-4,19	-14,87	-3,98	-2,19	3,52
1D	10,06	-2,32	-3,39	13,69	-3,13	-2,01	3,97
2I	-10,66	-2,01	-2,53	-14,02	-3,47	-3,17	3,72
2D	12,87	-1,76	-2,82	14,64	-2,96	-1,09	2,75
3I	-12,76	-2,45	-3,21	-14,56	-3,19	-1,45	2,62
3D	10,23	-3,45	-3,97	13,87	-2,34	-1,79	4,39
4I	-11,12	-2,34	-3,98	-14,66	-3,09	-2,15	4,05
4D	10,13	-2,43	-3,12	14,05	-2,79	-1,67	4,2
5I	-10,49	-2,49	-3,21	-13,77	-3,16	-2,07	3,54
5D	14,32	-2,76	-3,37	16,59	-3,45	-1,34	3,12
6I	-11,16	-2,88	-4,76	-14,66	-3,09	-1,55	4,75
6D	12,29	-3,15	-2,01	14,93	-2,02	-2,84	2,99
7I	-11,02	-2,34	-3,27	-14,82	-3,05	-1,76	4,15
7D	10,09	-2,11	-3,01	13,98	-2,83	-1,43	4,26
8I	-12,46	-3,1	-3,81	-15,06	-2,36	-2,03	3,24
8D	10,89	-2,35	-4,57	14,13	-3,08	-3,27	3,57
9I	-13,35	-1,37	-2,97	-15,33	-2,68	-2,02	2,56
9D	10,18	-2,01	-3,82	14,13	-2,44	-1,93	4,4
10I	-10,56	-2,09	-3,37	-13,72	-2,9	-2,01	3,53
10D	12,46	-1,59	-3,72	14,84	-2,14	-2,03	2,97
11I	-11,16	-2,63	-3,49	-14,59	-3,07	-1,99	3,77
11D	10,32	-2,16	-3,19	13,29	-3,11	-2,13	3,29
12I	-12,33	-3,06	-2,58	-14,91	-2,16	-1,76	2,85
12D	10,13	-1,73	-3,14	14,19	-2,73	-2,1	4,31
13I	-11,43	-2,39	-3,01	-14,68	-3,29	-1,4	3,74
13D	12,23	-2,03	-4,17	15,41	-3,76	-2,51	3,98
14I	-10,09	-1,55	-3,27	-13,93	-2,56	-2,33	4,08
14D	13,45	-2,44	-3,12	15,17	-3,78	-1,82	2,54
15I	-10,56	-2,76	-3,13	-14,32	-3,19	-1,85	4
15D	10,87	-3,25	-3,47	13,99	-2,78	-1,32	3,82
16I	-10,49	-2,15	-3,2	-13,82	-2,55	-2,67	3,4
16D	13,78	-1,55	-3,98	15,88	-3,12	-1,8	3,41
17I	-10,57	-2,07	-2,32	-13,46	-2,47	-1,92	2,94
17D	12,46	-1,99	-2,28	14,96	-3,01	-1,67	2,77
18I	-13,67	-1,32	-2,41	-15,79	-3,67	-1,48	3,3

18D	10,25	-2,23	-3,34	13,45	-3,32	-1,89	3,68
19I	-12,99	-2,3	-3,9	-15,89	-3,11	-2,05	3,53
19D	10,11	-3,2	-3,3	13,43	-2,77	-1,72	3,7
20I	-11,26	-4,66	-2,82	-14,99	-2,13	-1,67	4,65
20D	10,56	-3,3	-2,99	13,43	-2,94	-1,88	3,1
21I	-11,07	-2,51	-3,35	-14,78	-3,05	-2,07	3,96
21D	10,04	-2,51	-3,47	14,04	-2,81	-2,17	4,22
22I	-10,09	-2,78	-3,51	-13,55	-3,46	-2,18	3,77
22D	14,23	-2,2	-3,55	16,17	-3,41	-1,83	2,86
Media							3,59 +/- 0,58

Tabla 35. Distancia vectorial entre el punto terapéutico (microestimulación sin aparición de efectos adversos) y el punto más cercano en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial.

	<i>Coordenadas del punto diana terapéutico</i>			<i>Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial</i>			Distancia vectorial
	X₂	Y₂	Z₂	X₁₂	Y₁₂	Z₁₂	
1I	-13,43	-1,47	-4,19	-13,62	-5,79	-6,32	4,82
1D	10,06	-2,32	-3,39	13,95	-6,94	-5,13	6,29
2I	-10,66	-2,01	-2,53	-13,87	-6,76	-6,43	6,93
2D	12,87	-1,76	-2,82	12,86	-6,14	-5,23	5
3I	-12,76	-2,45	-3,21	-11,88	-6,79	-5,71	5,09
3D	10,23	-3,45	-3,97	12,21	-7,16	-6,41	4,86
4I	-11,12	-2,34	-3,98	-12,55	-6,58	-5,43	4,7
4D	10,13	-2,43	-3,12	12,45	-6,76	-5,65	5,53
5I	-10,49	-2,49	-3,21	-12,02	-6,99	-6,15	5,59
5D	14,32	-2,76	-3,37	12,13	-7,04	-6,43	5,7
6I	-11,16	-2,88	-4,76	-12,17	-6,87	-5,57	4,19
6D	12,29	-3,15	-2,01	12,49	-6,49	-6,04	5,24
7I	-11,02	-2,34	-3,27	-12,37	-6,57	-6,31	5,38
7D	10,09	-2,11	-3,01	12,78	-6,19	-5,65	5,55
8I	-12,46	-3,1	-3,81	-12,52	-6,54	-6,77	4,54
8D	10,89	-2,35	-4,57	12,65	-6,32	-6,01	4,58
9I	-13,35	-1,37	-2,97	-12,82	-6,45	-4,99	5,49
9D	10,18	-2,01	-3,82	11,89	-6,94	-4,56	5,27
10I	-10,56	-2,09	-3,37	-14,07	-6,33	-5,49	5,9
10D	12,46	-1,59	-3,72	13,41	-6,56	-6,12	5,6
11I	-11,16	-2,63	-3,49	-12,37	-6,59	-5,72	4,7
11D	10,32	-2,16	-3,19	12,71	-6,19	-5,89	5,41
12I	-12,33	-3,06	-2,58	-12,61	-6,6	-5,91	4,87
12D	10,13	-1,73	-3,14	12,44	-7,01	-5,74	6,32
13I	-11,43	-2,39	-3,01	-12,54	-7,09	-5,18	5,29
13D	12,23	-2,03	-4,17	12,31	-6,85	-6,71	5,45
14I	-10,09	-1,55	-3,27	-12,39	-6,94	-4,71	6,03
14D	13,45	-2,44	-3,12	12,48	-6,31	-5,98	4,91
15I	-10,56	-2,76	-3,13	-12,43	-6,71	-5,93	5,19
15D	10,87	-3,25	-3,47	12,14	-6,76	-6,04	4,53
16I	-10,49	-2,15	-3,2	-12,03	-6,45	-6,21	5,47
16D	13,78	-1,55	-3,98	12,31	-7,02	-5,29	5,81
17I	-10,57	-2,07	-2,32	-12,45	-6,87	-5,39	6
17D	12,46	-1,99	-2,28	12,25	-6,71	-4,69	5,3
18I	-13,67	-1,32	-2,41	-13,35	-5,29	-5,92	5,3

18D	10,25	-2,23	-3,34	13,44	-5,73	-6,01	5,44
19I	-12,99	-2,3	-3,9	-12,43	-6,51	-5,93	4,71
19D	10,11	-3,2	-3,3	12,81	-6,35	-6,05	4,98
20I	-11,26	-4,66	-2,82	-12,96	-6,83	-6,54	4,63
20D	10,56	-3,3	-2,99	13,49	-6,94	-5,41	5,26
21I	-11,07	-2,51	-3,35	-12,59	-7,12	-5,91	5,49
21D	10,04	-2,51	-3,47	11,93	-6,88	-5,66	5,24
22I	-10,09	-2,78	-3,51	-12,81	-6,92	-6,13	5,6
22D	14,23	-2,2	-3,55	12,36	-7,16	-6,44	6,04
Media							5,32 +/- 0,55

Tabla 36. Distancia vectorial entre el punto terapéutico (microestimulación sin aparición de efectos adversos) y el punto más cercano en el espesor de las fibras frontopontinas del Campo Ocular Frontal.

	<i>Coordenadas del punto diana terapéutico</i>			<i>Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en el espesor de las fibras frontopontinas</i>			Distancia vectorial
	X₂	Y₂	Z₂	X₁₃	Y₁₃	Z₁₃	
1I	-13,43	-1,47	-4,19	-13,19	0,16	-3,87	1,68
1D	10,06	-2,32	-3,39	11,96	0,03	-3,25	3,03
2I	-10,66	-2,01	-2,53	-10,75	-0,67	-2,49	1,34
2D	12,87	-1,76	-2,82	12,59	-0,78	-3,05	1,04
3I	-12,76	-2,45	-3,21	-12,39	0,27	-3,46	2,76
3D	10,23	-3,45	-3,97	11,07	-0,91	-4,14	2,68
4I	-11,12	-2,34	-3,98	-11,23	-0,78	-3,72	1,59
4D	10,13	-2,43	-3,12	10,37	0,04	-3,23	2,48
5I	-10,49	-2,49	-3,21	-11,96	-1,05	-4,17	2,27
5D	14,32	-2,76	-3,37	12,97	-1,11	-3,32	2,13
6I	-11,16	-2,88	-4,76	-12,03	-0,41	-4,52	2,63
6D	12,29	-3,15	-2,01	12,17	-0,14	-2,26	3,02
7I	-11,02	-2,34	-3,27	-12,07	0,08	-3,21	2,64
7D	10,09	-2,11	-3,01	11,17	-0,93	-3,37	1,64
8I	-12,46	-3,1	-3,81	-13,01	-1,18	-3,77	2
8D	10,89	-2,35	-4,57	11,27	-1,11	-2,67	2,3
9I	-13,35	-1,37	-2,97	-13,43	0,03	-3,07	1,41
9D	10,18	-2,01	-3,82	11,51	-0,54	-3,57	2
10I	-10,56	-2,09	-3,37	-12,34	-1,23	-2,98	2,01
10D	12,46	-1,59	-3,72	12,99	0,31	-4,06	2
11I	-11,16	-2,63	-3,49	-11,87	-0,85	-3,91	1,96
11D	10,32	-2,16	-3,19	11,51	-0,93	-3,46	1,73
12I	-12,33	-3,06	-2,58	-13,09	-0,43	-3,12	2,79
12D	10,13	-1,73	-3,14	10,96	-0,21	-4,05	1,96
13I	-11,43	-2,39	-3,01	-12,07	0,11	-3,41	2,61
13D	12,23	-2,03	-4,17	12,12	-0,76	-3,87	1,31
14I	-10,09	-1,55	-3,27	-11,94	-0,67	-3,49	2,06
14D	13,45	-2,44	-3,12	13,17	-1,34	-3,26	1,14
15I	-10,56	-2,76	-3,13	-11,58	-0,78	-4,27	2,5
15D	10,87	-3,25	-3,47	11,92	-1,65	-3,89	1,96
16I	-10,49	-2,15	-3,2	-12,09	-0,43	-3,56	2,38
16D	13,78	-1,55	-3,98	13,16	0,29	-3,46	2,01
17I	-10,57	-2,07	-2,32	-11,89	-0,56	-3,14	2,17
17D	12,46	-1,99	-2,28	12,84	-0,23	-3,89	2,42
18I	-13,67	-1,32	-2,41	-13,41	0,49	-3,6	2,18
18D	10,25	-2,23	-3,34	11,56	-0,94	-4,12	2

19I	-12,99	-2,3	-3,9	-12,01	-1,02	-4,17	1,63
19D	10,11	-3,2	-3,3	11,23	-1,49	-3,23	2,05
20I	-11,26	-4,66	-2,82	-11,79	-1,95	-3,71	2,9
20D	10,56	-3,3	-2,99	12,71	-1,17	-3,24	3,04
21I	-11,07	-2,51	-3,35	-11,58	-0,98	-3,43	1,61
21D	10,04	-2,51	-3,47	11,73	-0,09	-4,28	3,06
22I	-10,09	-2,78	-3,51	-11,41	-1,12	-3,33	2,13
22D	14,23	-2,2	-3,55	13,23	-0,89	-3,92	1,69
Media							2,13 +/- 0,53

Tabla 37. Distancia vectorial entre el punto terapéutico (microestimulación sin aparición de efectos adversos) y el punto más cercano en el espesor de las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal.

	<i>Coordenadas del punto diana terapéutico</i>			<i>Coordenadas del punto más cercano a la diana terapéutica en el espesor de las fibras del III par</i>			Distancia vectorial
	X₂	Y₂	Z₂	X₁₄	Y₁₄	Z₁₄	
1I	-13,43	-1,47	-4,19	-7,32	-2,48	-7,98	7,26
1D	10,06	-2,32	-3,39	8,25	-3,63	-8,56	5,63
2I	-10,66	-2,01	-2,53	-8,13	-2,87	-7,65	5,78
2D	12,87	-1,76	-2,82	7,89	-3,17	-7,92	7,27
3I	-12,76	-2,45	-3,21	-8,01	-2,98	-8,24	6,94
3D	10,23	-3,45	-3,97	8,43	-3,01	-8,76	5,14
4I	-11,12	-2,34	-3,98	-7,72	-3,31	-8,99	6,13
4D	10,13	-2,43	-3,12	7,96	-3,12	-8,05	5,43
5I	-10,49	-2,49	-3,21	-8,13	-4,18	-8,01	5,61
5D	14,32	-2,76	-3,37	7,12	-3,56	-8,29	8,76
6I	-11,16	-2,88	-4,76	-7,65	-2,21	-8,2	4,96
6D	12,29	-3,15	-2,01	8,01	-3,04	-8,1	7,44
7I	-11,02	-2,34	-3,27	-6,71	-4,03	-8,12	6,7
7D	10,09	-2,11	-3,01	8,01	-2,37	-6,54	4,11
8I	-12,46	-3,1	-3,81	-7,93	-2,53	-8,37	6,45
8D	10,89	-2,35	-4,57	7,13	-2,91	-8,16	5,23
9I	-13,35	-1,37	-2,97	-8,07	-3,57	-8,43	7,91
9D	10,18	-2,01	-3,82	7,92	-4,22	-7,13	4,58
10I	-10,56	-2,09	-3,37	-7,91	-4,19	-7,93	5,68
10D	12,46	-1,59	-3,72	7,56	-3,84	-7,12	6,37
11I	-11,16	-2,63	-3,49	-8,83	-2,96	-6,34	3,7
11D	10,32	-2,16	-3,19	7,86	-3,17	-7,12	4,75
12I	-12,33	-3,06	-2,58	-8,17	-3,41	-6,97	6,06
12D	10,13	-1,73	-3,14	8,02	-3,9	-7,43	5,25
13I	-11,43	-2,39	-3,01	-8,21	-4,12	-7,57	5,84
13D	12,23	-2,03	-4,17	8,14	-3,12	-7,59	5,44
14I	-10,09	-1,55	-3,27	-7,56	-3,07	-8,12	5,68
14D	13,45	-2,44	-3,12	8,27	-4,5	-6,93	6,75
15I	-10,56	-2,76	-3,13	-8,06	-4,17	-7,97	5,63
15D	10,87	-3,25	-3,47	7,43	-3,21	-8,13	5,79
16I	-10,49	-2,15	-3,2	-7,93	-2,53	-8,37	5,78
16D	13,78	-1,55	-3,98	7,13	-2,91	-8,16	7,97
17I	-10,57	-2,07	-2,32	-8,07	-3,57	-8,43	6,77
17D	12,46	-1,99	-2,28	7,92	-4,22	-7,13	7,01
18I	-13,67	-1,32	-2,41	-7,91	-4,19	-7,93	8,48
18D	10,25	-2,23	-3,34	7,56	-3,84	-7,12	4,91

19I	-12,99	-2,3	-3,9	-8,83	-2,96	-6,34	4,87
19D	10,11	-3,2	-3,3	7,86	-3,17	-7,12	4,43
20I	-11,26	-4,66	-2,82	-8,17	-3,41	-6,97	5,32
20D	10,56	-3,3	-2,99	8,02	-3,9	-7,43	5,15
21I	-11,07	-2,51	-3,35	-8,01	-2,98	-8,24	5,79
21D	10,04	-2,51	-3,47	8,43	-3,01	-8,76	5,55
22I	-10,09	-2,78	-3,51	-7,72	-3,31	-8,99	5,99
22D	14,23	-2,2	-3,55	7,96	-3,12	-8,05	7,77
Media							6 +/- 1,15

Tabla 38. Distancia vectorial entre los puntos en los que la microestimulación produjo la aparición de contracciones musculares tónicas, y el punto más cercano en el espesor de las fibras motoras de la Cápsula Interna.

	<i>Coordenadas de los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de contracciones musculares tónicas</i>			<i>Coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras motoras de la CI más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de contracciones musculares tónicas</i>			Distancia vectorial
	x₃	y₃	z₃	x₄	y₄	z₄	
1	-13,19	-2,03	-1,67	-12,53	-2,76	-3,21	1,83
2	14,01	-2,16	-1,89	12,09	-2,93	-3,77	2,8
3	13,73	-2,87	-2,41	12,64	-2,32	-3,18	1,44
4	-14,14	-2,75	-1,27	-13,08	-2,12	-2,96	2,09
5	14,54	-3,07	-1,95	12,89	-2,08	-2,56	2,02
6	-14,07	-2,48	-2,12	-12,32	-2,81	-3,45	2,22
7	-13,77	-2,53	-1,93	-11,67	-3,19	-4,14	3,12
8	14,46	-2,59	-1,89	12,2	-2,92	-3,77	2,96
9	-13,07	-2,25	-1,43	-12,37	-2,25	-2,13	0,99
10	-13,55	-2,31	-2,02	-11,45	-3,27	-4,19	3,17
11	-14,43	-3,27	-1,59	-13,45	-2,18	-3,8	2,65
12	13,49	-2,74	-1,79	12,56	-2,43	-3,65	2,1
13	-14,03	-3,14	-1,42	-13,29	-2,68	-3,12	1,91
14	13,98	-2,49	-1,87	11,56	-3,25	-4,09	3,37
15	14,12	-2,67	-2,01	12,47	-3,43	-4,12	2,78
16	-13,79	-2,89	-1,94	-11,24	-3,68	-4,21	3,5
17	13,36	-2,56	-1,65	11,88	-3,31	-3,56	2,53
18	13,12	-2,19	-1,55	12,41	-2,46	-3,08	1,71
19	13,29	-2,45	-1,7	12,56	-2,21	-2,93	1,45
20	-14,51	-1,41	-2,47	-13,59	-2,19	-2,76	1,24
21	14,34	-2,63	-1,77	12,35	-2,79	-3,89	2,91
22	-13,71	-2,28	-1,99	-11,79	-3,41	-4,21	3,15
23	14,01	-2,13	-2,01	12,67	-2,59	-3,69	2,2
24	13,56	-2,43	-1,79	11,86	-3,45	-4,19	3,11
25	-14,18	-2,13	-2,17	-12,76	-2,49	-3,71	2,13
26	13,78	-3,14	-1,93	12,33	-2,55	-3,67	2,34
27	14,41	-2,77	-1,87	13,45	-3,02	-3,54	1,94
28	-14,34	-2,76	-2,12	-12,61	-3,19	-2,97	1,97
Media							2,34 +/- 0,67

Tabla 39. Distancia vectorial entre los puntos en los que la microestimulación produjo la aparición de parestesias, y el punto más cercano en el espesor de las fibras del Lemnisco Medial.

	<i>Coordenadas de los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de parestesias</i>			<i>Coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras del LM más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de parestesias</i>			Distancia vectorial
	x₅	y₅	z₅	x₆	y₆	z₆	
1	-11,23	-3,56	-4,87	-13,62	-5,79	-6,32	3,58
2	12,17	-2,88	-3,73	13,95	-6,94	-5,13	4,65
3	11,86	-3,12	-4,23	13,87	-6,76	-6,43	4,7
4	-12,53	-2,76	-3,21	-14,07	-6,33	-5,49	4,51
5	12,09	-2,93	-3,77	13,41	-6,56	-6,12	4,52
6	12,64	-2,32	-3,18	12,49	-6,12	-5,96	4,71
7	12,89	-2,08	-2,56	12,15	-5,13	-4,91	3,92
8	-12,32	-2,81	-3,45	-13,35	-5,29	-5,92	3,65
9	-11,67	-3,19	-4,14	-13,44	-5,73	-6,01	3,62
10	12,2	-2,92	-3,77	12,39	-5,99	-6,12	3,87
11	-12,37	-2,25	-2,13	-12,65	-5,51	-5,63	4,79
12	-11,45	-3,27	-4,19	-12,31	-6,19	-5,94	3,51
13	-13,08	-2,12	-2,96	-12,82	-6,45	-4,99	4,79
14	12,56	-2,43	-3,65	11,89	-6,94	-4,56	4,65
15	12,27	-3,45	-3,89	12,76	-7,04	-5,13	3,83
16	-11,94	-3,15	-4,09	-12,45	-6,83	-5,54	3,99
17	12,33	-2,98	-3,59	13,49	-6,94	-5,41	4,51
18	-12,44	-2,71	-3,17	-12,59	-7,12	-5,91	5,19
19	-11,39	-3,56	-4,14	-11,93	-6,88	-5,66	3,69
20	11,56	-3,25	-4,09	12,43	-7,43	-4,58	4,3
21	12,47	-3,43	-4,12	12,39	-6,67	-5,41	3,49
22	-11,24	-3,68	-4,21	-12,81	-6,92	-6,13	4,08
23	11,88	-3,31	-3,56	12,36	-7,16	-6,44	4,83
24	12,41	-2,46	-3,08	12,86	-7,34	-5,39	5,42
25	12,56	-2,21	-2,93	12,4	-6,93	-5,29	5,28
26	-11,89	-3,45	-4,61	-12,61	-6,6	-4,91	3,25
27	12,54	-2,52	-3,58	12,44	-7,01	-5,74	4,98
28	11,54	-3,76	-4,25	12,55	-6,34	-5,13	2,91
29	12,35	-2,79	-3,89	11,98	-6,76	-5,89	4,46
30	-11,79	-3,41	-4,21	-12,13	-6,85	-4,93	3,53
31	12,67	-2,59	-3,69	12,17	-6,45	-5,66	4,36
32	-11,41	-3,73	-4,15	-12,56	-7,04	-5,96	3,94
33	-12,75	-2,11	-3,29	-12,37	-6,59	-5,72	5,11

34	11,54	-3,43	-4,42	12,71	-6,19	-5,89	3,34
35	11,34	-3,67	-4,13	12,59	-6,85	-5,13	3,56
36	-11,45	-3,56	-4,02	-12,42	-6,76	-5,29	3,58
37	12,71	-2,34	-3,19	12,05	-6,54	-5,89	5,04
38	11,95	-3,21	-4,16	12,05	-6,45	-5,61	3,55
39	12,76	-2,34	-3,19	11,98	-6,59	-5,43	4,87
40	-11,63	-3,57	-4,28	-12,43	-6,51	-5,93	3,46
41	11,86	-3,45	-4,19	12,81	-6,35	-6,05	3,57
42	-12,76	-2,49	-3,71	-12,39	-6,94	-4,71	4,58
43	12,33	-2,55	-3,67	12,48	-6,31	-5,98	4,42
44	12,39	-2,14	-3,61	12,86	-6,14	-5,23	4,34
45	-11,54	-3,12	-4,45	-11,88	-6,79	-5,71	3,9
46	-11,12	-3,56	-4,76	-11,95	-7,29	-5,14	3,84
47	-10,67	-4,03	-5,19	-11,93	-7,31	-5,27	3,51
48	12,47	-2,85	-3,78	12,06	-6,84	-5,51	4,37
49	13,45	-3,02	-3,54	12,43	-6,32	-6,17	4,34
50	-12,61	-3,19	-2,97	-12,92	-6,1	-5,84	4,1
51	-11,59	-3,43	-4,58	-12,18	-6,92	-6,43	3,99
52	11,54	-3,82	-4,67	12,17	-7,05	-6,43	3,73
53	12,41	-2,54	-3,34	12,33	-6,84	-4,81	4,55
54	-12,34	-2,76	-3,45	-12,67	-6,99	-5,84	4,87
55	-11,83	-3,24	-4,29	-12,31	-6,79	-4,76	3,61
56	-11,45	-3,47	-4,51	-12,04	-6,83	-4,69	3,42
57	12,44	-2,76	-3,48	12,76	-6,52	-5,59	4,32
58	12,07	-2,89	-3,77	12,65	-6,71	-5,33	4,167
59	11,79	-3,12	-4,26	12,13	-6,49	-5,96	3,79
60	-12,42	-2,56	-3,59	-12,76	-6,91	-5,47	4,75
61	11,14	-4,01	-4,96	12,21	-7,16	-6,41	3,63
62	-12,48	-2,65	-3,41	-12,55	-6,58	-5,43	4,42
63	-12,13	-2,97	-3,91	-12,45	-6,76	-5,65	4,18
64	11,47	-3,17	-4,09	12,02	-6,99	-6,15	4,37
65	11,19	-3,67	-4,58	12,13	-7,04	-6,43	3,96
66	12,58	-2,44	-3,37	12,17	-6,87	-5,57	4,96
67	-11,43	-3,31	-4,28	-12,32	-6,71	-4,49	3,52
68	-11,11	-3,45	-4,56	-12,02	-6,83	-4,87	3,51
69	12,41	-2,78	-3,59	12,49	-6,49	-6,04	4,45
70	11,79	-3,31	-4,17	12,37	-6,57	-6,31	3,94
71	12,81	-2,42	-3,21	12,78	-6,19	-5,65	4,49
72	12,43	-2,76	-3,51	12,52	-6,54	-5,76	4,4
73	-12,43	-2,14	-3,32	-12,65	-6,32	-6,01	4,98
74	-12,09	-2,65	-3,78	-12,54	-7,09	-5,18	4,68
75	11,38	-3,32	-4,44	12,31	-6,85	-6,71	4,3
76	11,09	-3,51	-4,74	12,19	-6,73	-6,54	3,85
77	-12,43	-2,23	-3,39	-12,16	-6,29	-6,15	4,92
78	-12,16	-2,69	-3,71	-12,43	-6,45	-6,08	4,45

79	-11,81	-3,18	-4,07	-12,01	-6,63	-5,31	3,67
80	12,3	-2,55	-3,72	12,43	-6,78	-6,01	4,81
81	11,78	-3,27	-4,34	11,92	-6,89	-4,87	3,66
82	12,25	-2,77	-3,81	12,43	-6,71	-5,93	4,48
83	12,07	-2,98	-3,83	12,14	-6,76	-6,04	4,38
84	-11,83	-3,16	-4,23	-12,03	-6,45	-6,21	3,85
85	12,65	-2,54	-3,28	12,31	-7,02	-5,29	4,92
86	12,23	-2,79	-3,65	12,45	-6,87	-5,39	4,44
87	11,56	-3,45	-4,27	12,25	-6,71	-4,69	3,36
88	11,13	-3,65	-4,78	12,01	-6,6	-5,18	3,1
89	-11,65	-3,41	-4,2	-11,89	-6,51	-5,93	3,56
90	-11,43	-3,59	-4,41	-11,56	-6,41	-5,57	3,05
91	12,37	-2,86	-3,78	12,03	-6,63	-6,12	4,45
92	11,97	-3,05	-4,1	12,37	-6,54	-5,64	3,84
93	11,42	-3,37	-4,29	12,35	-6,87	-6,04	4,02
Media							4,16 +/- 0,57

Tabla 40. Distancia vectorial entre los puntos en los que la microestimulación produjo la aparición de una desviación conjugada de la mirada, y el punto más cercano en el espesor de las fibras frontopontinas del Campo Ocular Frontal.

	<i>Coordenadas de los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de desviación no conjugada de la mirada</i>			<i>Coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras frontopontinas más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de desviación conjugada de la mirada</i>			Distancia Vectorial
	x₇	y₇	z₇	x₈	y₈	z₈	
1	-12,51	-1,19	-4,19	-12,7	-0,57	-4,07	0,66
2	-12,06	-1,83	-4,03	-12,51	-1,51	-3,96	0,56
Media							0,6 +/- 0,07

Tabla 41. Distancia vectorial entre los puntos en los que la microestimulación produjo la aparición de una desviación no conjugada de la mirada, y el punto más cercano en el espesor de las fibras intramesencefálicas del tercer par craneal.

	<i>Coordenadas de los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de desviación no conjugada de la mirada</i>			<i>Coordenadas de los puntos en el espesor de las fibras intramesencefálicas del III par más cercanos a los puntos en los que la microestimulación indujo la aparición de desviación no conjugada de la mirada</i>			Distancia Vectorial
	X₉	Y₉	Z₉	X₁₀	Y₁₀	Z₁₀	
1	-11,25	-4,31	-7	-7,65	-2,21	-8,2	4,34
2	-11,43	-4,08	-5,93	-8,01	-3,04	-8,1	4,18
3	12,5	-3,17	-4,03	6,71	-4,03	-8,12	7,14
4	-12,81	-3,07	-4,12	-8,01	-2,37	-6,54	5,42
5	-11,16	-4,8	-7,14	-7,93	-2,53	-8,37	4,16
6	-11,1	-4,86	-7,19	-7,13	-2,91	-8,16	4,53
7	11,9	-3,8	-6,12	8,07	-3,57	-8,43	4,48
8	10,87	-4,92	-7,41	7,92	-4,22	-7,13	3,04
9	-11,67	-3,16	-4,71	-7,91	-4,19	-7,93	5,06
10	11,12	-4,26	-5,08	7,56	-3,84	-7,12	4,12
11	-13,32	-2,14	-3,68	-8,83	-2,96	-6,34	5,28
12	-12,81	-2,96	-4,19	-7,86	-3,17	-7,12	5,76
13	-11,57	-4,01	-5,4	-8,17	-3,41	-6,97	3,79
14	12,19	-3,26	-4,29	8,02	-3,9	-7,43	5,26
15	-13,51	-2,8	-3,03	-8,21	-4,12	-7,57	7,1
16	13,46	-2,04	-4,21	8,14	-3,12	-7,59	6,39
17	-11,84	-5,3	-7,01	-7,56	-3,07	-8,12	4,95
18	11,96	-3,27	-4,91	8,27	-4,5	-6,93	4,38
19	-12,03	-4,13	-5,23	-8,06	-4,17	-7,97	4,82
20	-11,9	-3,14	-5,26	-7,43	-3,21	-8,13	5,31
Media							4,98 +/- 1,05

Tabla 42. Resumen de los resultados del análisis estadístico de las distancias vectoriales entre los puntos estimulados y los puntos en el espesor de los fascículos teóricamente responsables, en presencia y ausencia de efectos secundarios.

	Distancia Vectorial (\pm DE) entre los puntos estimulados y los diferentes tractos analizados		Análisis Estadístico
	Presencia de Efectos Secundarios	Ausencia de Efectos Secundarios	
<i>Fibras Motoras de la Cápsula Interna/Contracciones Musculares Tónicas</i>	2,34 \pm 0,67 mm; n=28	3,59 \pm 0,58 mm; n=44	p<0,001 t-student -1,25 IC(95%)=-1,55;-0,94
<i>Lemnisco Medial/Parestesias</i>	4,16 \pm 0,57 mm; n=93	5,32 \pm 0,55 mm; n=44	p<0,001 t-student -1,16 IC(95%)=-1,36;-0,95
<i>Tercer Par Craneal/Desviación no Conjugada de la Mirada</i>	4,98 \pm 1,05 mm; n=20	6 \pm 1,15 mm; n=44	p=0,0013 t-student -1,02 IC(95%)=-1,6;-0,4
<i>Proyecciones Frontopontinas/Desviación Conjugada de la Mirada</i>	0,6 \pm 0,07 mm; n=2	2,13 \pm 0,53 mm; n=44	*
* Análisis Estadístico no realizado debido al pequeño tamaño muestral			

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abosch A, Hutchison WD, Saint-Cyr JA, et al: Movement-related neurons of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease. **J Neurosurg** **97**:1167-1172, 2002
2. Albe-Fessard D, Arfel G, Guiot G, et al: Thalamic unit activity in man. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**:Suppl 25:132+, 1967
3. Alvarez L, Macias R, Guridi J, et al: Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. **Mov Disord** **16**:72-78, 2001
4. Andrade-Souza YM, Schwalb JM, Hamani C, et al: Comparison of three methods of targeting the subthalamic nucleus for chronic stimulation in Parkinson's disease. **Neurosurgery** **56**:360-368; discussion 360-368, 2005
5. Andrade-Souza YM, Schwalb JM, Hamani C, et al: Comparison of 2-dimensional magnetic resonance imaging and 3-planar reconstruction methods for targeting the subthalamic nucleus in Parkinson disease. **Surg Neurol** **63**:357-362; discussion 362-353, 2005
6. Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF, et al: Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculo pontine and subthalamic nuclei. **Neuroimage** **37**:694-705, 2007
7. Archip N, Clatz O, Whalen S, et al: Non-rigid alignment of pre-operative MRI, fMRI, and DT-MRI with intra-operative MRI for enhanced visualization and navigation in image-guided neurosurgery. **Neuroimage** **35**:609-624, 2007
8. Arnold F: **Tabulae Anatomicae: Icones Cerebri et Medullae Spinalis**: Turici, Orelli, Fuesslin, 1838-1840
9. Aziz TZ, Nandi D, Parkin S, et al: Targeting the subthalamic nucleus. **Stereotact Funct Neurosurg** **77**:87-90, 2001
10. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, et al: Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. **J Neurosurg** **62**:169-173, 1985
11. Bakay RA, DeLong MR, Vitek JL: Posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease. **J Neurosurg** **77**:487-488, 1992
12. Baltuch GH, Stern MB: **Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease**. New York: Informa Helathcare, 2007
13. Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, et al: Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. **Ann Neurol** **40**:355-366, 1996
14. Bartsch A, Biller A, Homola G: Tractography for surgical targeting, in Johansen-Berg H, Behrens T (eds): **Diffusion MRI**. London: Elsevier, 2009, pp 415-444
15. Bejjani B, Dormont D, Pidoux B, et al: Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. **J Neurosurg** **92**:615-625, 2000
16. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. **Lancet Neurol** **8**:67-81, 2009
17. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, et al: Imaging of subthalamic nucleus and ventralis intermedius of the thalamus. **Mov Disord** **17 Suppl 3**:S123-129, 2002

18. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, et al: Deep brain stimulation for Parkinson's disease. **Adv Neurol** **86**:405-412, 2001
19. Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al: Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. **Stereotact Funct Neurosurg** **62**:76-84, 1994
20. Benarroch EE: Subthalamic nucleus and its connections: Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. **Neurology** **70**:1991-1995, 2008
21. Benazzouz A, Gross C, Feger J, et al: Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. **Eur J Neurosci** **5**:382-389, 1993
22. Berger H: Uber das elektrenkephalogram des Menschen. **Arch Psychiatr** **94**:16-60, 1931
23. Berger MS, Hadjipanayis CG: Surgery of intrinsic cerebral tumors. **Neurosurgery** **61**:279-304; discussion 304-275, 2007
24. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR: Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. **Science** **249**:1436-1438, 1990
25. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, et al: The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. **J Neurophysiol** **72**:507-520, 1994
26. Bjaalie JG: Opinion: Localization in the brain: new solutions emerging. **Nat Rev Neurosci** **3**:322-325, 2002
27. Bougias C, Tripoliti E: Theory of diffusion tensor imaging and fiber tractography analysis. **Eur J Radiol** **1**:37-41, 2009
28. Breit S, LeBas JF, Koudsie A, et al: Pretargeting for the implantation of stimulation electrodes into the subthalamic nucleus: a comparative study of magnetic resonance imaging and ventriculography. **Neurosurgery** **58**:ONS83-95, 2006
29. Browder J: Section of the fibers of the anterior limb of the internal capsule in parkinsonism. **Am J Surg** **75**:264-268, 1948
30. Bucy PC, Case TJ: Tremor. Physiologic mechanism and abolition by surgical means. **Arch Neurol Psychiatry** **41**:721-746, 1939
31. Burchiel KJ: Optimal site in the subthalamic nucleus for deep brain stimulation. **J Neurosurg** **106**:99-100, 2007
32. Burgel U, Amunts K, Hoemke L, et al: White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. **Neuroimage** **29**:1092-1105, 2006
33. Caire F, Derost P, Coste J, et al: [Subthalamic deep brain stimulation for severe idiopathic Parkinson's disease. Location study of the effective contacts]. **Neurochirurgie** **52**:15-25, 2006
34. Caire F, Ouchchane L, Coste J, et al: Subthalamic nucleus location: relationships between stereotactic AC-PC-based diagrams and MRI anatomy-based contours. **Stereotact Funct Neurosurg** **87**:337-347, 2009
35. Carrillo-Ruiz JD, Velasco F, Jimenez F, et al: Neuromodulation of prelemniscal radiations in the treatment of Parkinson's disease. **Acta Neurochir Suppl** **97**:185-190, 2007
36. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, et al: Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. **Neuroimage** **17**:77-94, 2002

37. Chakravarty MM, Bertrand G, Hodge CP, et al: The creation of a brain atlas for image guided neurosurgery using serial histological data. **Neuroimage** **30**:359-376, 2006
38. Chhabra V, Sung E, Mewes K, et al: Safety of magnetic resonance imaging of deep brain stimulator systems: a serial imaging and clinical retrospective study. **J Neurosurg** **112**:497-502, 2010
39. Cho ZH, Min HK, Oh SH, et al: Direct visualization of deep brain stimulation targets in Parkinson disease with the use of 7-tesla magnetic resonance imaging. **J Neurosurg** **113**:639-647, 2010
40. Choi C, Rubino PA, Fernandez-Miranda JC, et al: Meyer's loop and the optic radiations in the transsylvian approach to the mediobasal temporal lobe. **Neurosurgery** **59**:ONS228-235; discussion ONS235-226, 2006
41. Chowdhury F, Haque M, Sarkar M, et al: White fiber dissection of brain; the internal capsule: a cadaveric study. **Turk Neurosurg** **20**:314-322, 2010
42. Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, et al: Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. **Lancet Neurol** **7**:715-727, 2008
43. Coenen VA, Fromm C, Kronenburger M, et al: Electrophysiological proof of diffusion-weighted imaging-derived depiction of the deep-seated pyramidal tract in human. **Zentralbl Neurochir** **67**:117-122, 2006
44. Cooper IS: Anterior choroidal artery ligation for involuntary movements. **Science** **118**:193, 1953
45. Cooper IS: Chemopallidectomy: an investigative technique in geriatric parkinsonians. **Science** **121**:217-218, 1955
46. Cooper IS: Effect of anterior choroidal artery ligation on involuntary movements and rigidity. **Trans Am Neurol Assoc** **3**:6-7; discussion, 8-9, 1953
47. Cooper IS: Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism. **Psychiatr Q** **27**:317-319, 1953
48. Cooper IS, Gioino G, Terry R: The cryogenic lesion. **Confin Neurol** **26**:161-177, 1965
49. Cooper IS, Lee AS: Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. **J Nerv Ment Dis** **133**:259-263, 1961
50. Cooper IS, Poloukhine N: Chemopallidectomy: a neurosurgical technique useful in geriatric parkinsonians. **J Am Geriatr Soc** **3**:839-859, 1955
51. Coppens JR, Mahaney KB, Abdulrauf SI: An anteromedial approach to the temporal horn to avoid injury to the optic radiation fibers and uncinate fasciculus: anatomical and technical note. **Neurosurg Focus** **18**:E3, 2005
52. Cuny E, Guehl D, Burbaud P, et al: Lack of agreement between direct magnetic resonance imaging and statistical determination of a subthalamic target: the role of electrophysiological guidance. **J Neurosurg** **97**:591-597, 2002
53. Dandy WE: Changes in our conceptions of localization of certain functions in the brain. **Am J Physiol** **93**:643-647, 1930
54. Danish SF, Baltuch GH: History of Deep Brain Stimulation, in Baltuch GH, Stern MB (eds): **Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease**. New York: Informa Healthcare, 2007, pp 1-16
55. DaSilva AF, Tuch DS, Wiegell MR, et al: A primer on diffusion tensor imaging of anatomical substructures. **Neurosurg Focus** **15**:E4, 2003

56. de Castro I, Christoph Dde H, dos Santos DP, et al: Internal structure of the cerebral hemispheres: an introduction of fiber dissection technique. **Arq Neuropsiquiatr** **63**:252-258, 2005
57. De Salles A: Guided surgery. **US Neurol Dis** **II**:51-53, 2006
58. DeLong MR: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. **Trends Neurosci** **13**:281-285, 1990
59. DeLong MR, Wichmann T: Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. **Arch Neurol** **64**:20-24, 2007
60. Dormont D, Ricciardi KG, Tande D, et al: Is the subthalamic nucleus hypointense on T2-weighted images? A correlation study using MR imaging and stereotactic atlas data. **AJNR Am J Neuroradiol** **25**:1516-1523, 2004
61. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al: Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology** **68**:384-386, 2007
62. Ervin FR, Mark VH: Stereotactic thalamotomy in the human. Part II. Physiologic observations on the human thalamus. **Arch Neurol** **3**:368-380, 1960
63. Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Alvarez-Linera J, et al: Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. **Neurosurgery** **62**:989-1026; discussion 1026-1028, 2008
64. Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Kakizawa Y, et al: The claustrum and its projection system in the human brain: a microsurgical and tractographic anatomical study. **J Neurosurg** **108**:764-774, 2008
65. Fodstad H, Hariz M, Ljunggren B: History of Clarke's stereotactic instrument. **Stereotact Funct Neurosurg** **57**:130-140, 1991
66. Foerster O: Analyse und Pathophysiologie der striaren Bewegungsstörungen. **Zeitschr f d ges Neurol u Psychiatr** **73**:1-169, 1921
67. Franzini A, Cordella R, Nazzi V, et al: Long-term chronic stimulation of internal capsule in poststroke pain and spasticity. Case report, long-term results and review of the literature. **Stereotact Funct Neurosurg** **86**:179-183, 2008
68. Gall FJ, Spurzheim JC: **Anatomie et Physiologie du Système Nerveux en Général et du Cerveau en Particulier**. Paris, 1810-1819
69. Gardner WJ, Williams GH, Jr.: Interruption of the sympathetic nerve supply to the brain; effect on Parkinson's syndrome. **Arch Neurol Psychiatry** **61**:413-421, 1949
70. Gildenberg PL: History of Movement Disorder Surgery, in Lozano AM (ed): **Movement Disorder Surgery**. Prog Neurol Surg. Basel: Karger, 2000, Vol 15, pp 1-20
71. Gildenberg PL: Studies in stereoencephalotomy. VIII. Comparison of the variability of subcortical lesions produced by various procedures (radio-frequency coagulation, electrolysis, alcohol injection). **Confin Neurol** **17**:299-309, 1957
72. Giller C, Babcock E, Mendelsohn D: Use of sagittal images for localization of the subthalamic nucleus. **J Neurosurg** **102**:571-575, 2005
73. Golfinos JG, Fitzpatrick BC, Smith LR, et al: Clinical use of a frameless stereotactic arm: results of 325 cases. **J Neurosurg** **83**:197-205, 1995
74. Gonzalez-Darder JM, Gonzalez-Lopez P: Management of Brain Tumors in Eloquent Areas, in Abujamra AM (ed): **Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors**: InTech, 2011

75. Gonzalez-Darder JM, Gonzalez-Lopez P, Talamantes F, et al: Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. **Neurosurg Focus** **28**:E5, 2010
76. Grant PF, Lowery MM: Electric field distribution in a finite-volume head model of deep brain stimulation. **Med Eng Phys** **31**:1095-1103, 2009
77. Grill WM, Jr.: Modeling the effects of electric fields on nerve fibers: influence of tissue electrical properties. **IEEE Trans Biomed Eng** **46**:918-928, 1999
78. Guehl D, Edwards R, Cuny E, et al: Statistical determination of the optimal subthalamic nucleus stimulation site in patients with Parkinson disease. **J Neurosurg** **106**:101-110, 2007
79. Guiot G, Hardy J, Albe-Fessard D: [Precise delimitation of the subcortical structures and identification of thalamic nuclei in man by stereotactic electrophysiology]. **Neurochirurgia (Stuttg)** **5**:1-18, 1962
80. Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AM, et al: Targeting the basal ganglia for deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Neurology** **55**:S21-28, 2000
81. Gutman DA, Holtzheimer PE, Behrens TE, et al: A tractography analysis of two deep brain stimulation white matter targets for depression. **Biol Psychiatry** **65**:276-282, 2009
82. Hamani C, Dostrovsky JO, Lozano AM: The motor thalamus in neurosurgery. **Neurosurgery** **58**:146-158; discussion 146-158, 2006
83. Hamani C, Richter EO, Andrade-Souza Y, et al: Correspondence of microelectrode mapping with magnetic resonance imaging for subthalamic nucleus procedures. **Surg Neurol** **63**:249-253; discussion 253, 2005
84. Hardy J, Bertrand C, Martínez N: Activites cellulaires thalamiques liees au tremblement parkinsonien. **Neuro-Chir (Paris)** **10**:449-452, 1964
85. Hariz MI: Safety and risk of microelectrode recording in surgery for movement disorders. **Stereotact Funct Neurosurg** **78**:146-157, 2002
86. Hassler R, Mundinger F, Riechert T: Pathophysiology of tremor at rest derived from the correlation of anatomical and clinical data. **Confin Neurol** **32**:79-87, 1970
87. Hassler R, Riechert T: [Indications and localization of stereotactic brain operations]. **Nervenarzt** **25**:441-447, 1954
88. Hayne RA, Belinson L, Gibbs FA: Electrical activity of subcortical areas in epilepsy. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** **1**:437-445, 1949
89. Henderson JM: Frameless localization for functional neurosurgical procedures: a preliminary accuracy study. **Stereotact Funct Neurosurg** **82**:135-141, 2004
90. Hodaie M, Quan J, Chen DQ: In vivo visualization of cranial nerve pathways in humans using diffusion-based tractography. **Neurosurgery** **66**:788-795; discussion 795-786, 2010
91. Holloway KL, Gaede SE, Starr PA, et al: Frameless stereotaxy using bone fiducial markers for deep brain stimulation. **J Neurosurg** **103**:404-413, 2005
92. Hong JH, Son SM, Jang SH: Identification of spinothalamic tract and its related thalamocortical fibers in human brain. **Neurosci Lett** **468**:102-105, 2010
93. Horsley V: Remarks on the Surgery of the Central Nervous System. **Br Med J** **2**:1286-1292, 1890

94. Horsley V, Clarke R: The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. **Brain** **31**:45-124, 1908
95. Jasper H, Bertrand G: Stereotaxic microelectrode studies of single thalamic cells and fibres in patients with dyskinesia. **Trans Am Neurol Assoc** **89**:79-82, 1964
96. Kandel EI, Schavinsky YV: Stereotaxic apparatus and operations in Russia in the 19th century. **J Neurosurg** **37**:407-411, 1972
97. Kitagawa M, Murata J, Uesugi H, et al: Characteristics and distribution of somatosensory evoked potentials in the subthalamic region. **J Neurosurg** **107**:548-554, 2007
98. Klingler J: Erleichterung des makroskopischen Praeparation des Gehirns durch den Gefrierprozess. **Schweiz Arch Neurol Psychiatr** **36**:247-256, 1935
99. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al: Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. **N Engl J Med** **349**:1925-1934, 2003
100. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al: Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. **Ann Neurol** **43**:180-192, 1998
101. Krauss JK, Grossman RG: Surgery for Parkinson's Disease and Hyperkinetic Movement Disorders, in Jankovic J, Tolosa E (eds): **Parkinson's Disease & Movement Disorders**, ed 5th: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 1828-1886
102. Laitinen LV: Leksell's unpublished pallidotomies of 1958-1962. **Stereotact Funct Neurosurg** **74**:1-10, 2000
103. Laitinen LV: Pallidotomy for Parkinson's disease. **Neurosurg Clin N Am** **6**:105-112, 1995
104. Lawes IN, Barrick TR, Murugam V, et al: Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. **Neuroimage** **39**:62-79, 2008
105. Leksell L: A stereotactic apparatus for intracerebral surgery. **Acta Chir Scand** **99**:229-233, 1949
106. Lemaire JJ, Coste J, Ouchchane L, et al: Brain mapping in stereotactic surgery: a brief overview from the probabilistic targeting to the patient-based anatomic mapping. **Neuroimage** **37 Suppl 1**:S109-115, 2007
107. Liu X, Rowe J, Nandi D, et al: Localisation of the subthalamic nucleus using Radionics Image Fusion and Stereoplan combined with field potential recording. A technical note. **Stereotact Funct Neurosurg** **76**:63-73, 2001
108. Lozano AM: Deep brain stimulation for Parkinson disease. **J Neurosurg** **112**:477; discussion 477-478, 2010
109. Lozano AM, Lang AE, Galvez-Jimenez N, et al: Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. **Lancet** **346**:1383-1387, 1995
110. Ludwig E, Klingler J: **Atlas Cerebri Humani**. Basel, 1956
111. Ludwig E, Klingler J: La Dissection de l'Encéphale. **Bulletin de l'Association des Anatomistes** **45**:1-8, 1938
112. Luys J: **Recherches sur le système cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies**. Paris, 1865
113. Machado A, Haber S, Sears N, et al: Functional topography of the ventral striatum and anterior limb of the internal capsule determined by electrical stimulation of awake patients. **Clin Neurophysiol** **120**:1941-1948, 2009

114. Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V, et al: Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. **N Engl J Med** **316**:831-834, 1987
115. Mahaney KB, Abdulrauf SI: Anatomic relationship of the optic radiations to the atrium of the lateral ventricle: description of a novel entry point to the trigone. **Neurosurgery** **63**:195-202; discussion 202-193, 2008
116. Mallet L, Schupbach M, N'Diaye K, et al: Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. **Proc Natl Acad Sci U S A** **104**:10661-10666, 2007
117. Marani E, Heida T, Lakke EA, et al: The subthalamic nucleus. Part I: development, cytology, topography and connections. **Adv Anat Embryol Cell Biol** **198**:1-113, vii, 2008
118. Marttila RJ, Rinne UK: Epidemiology of Parkinson's disease--an overview. **J Neural Transm** **51**:135-148, 1981
119. Mattos JP, Santos MJ, Zullo JF, et al: Dissection technique for the study of the cerebral sulci, gyri and ventricles. **Arq Neuropsiquiatr** **66**:282-287, 2008
120. McClelland S, 3rd, Kim B, Winfield LM, et al: Microelectrode recording-determined subthalamic nucleus length not predictive of stimulation-induced side effects. **Neurosurg Focus** **19**:E13, 2005
121. McIntyre CC, Grill WM: Finite element analysis of the current-density and electric field generated by metal microelectrodes. **Ann Biomed Eng** **29**:227-235, 2001
122. McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, et al: Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. **Clin Neurophysiol** **115**:589-595, 2004
123. Meyers H: The modifications of alternating tremors, rigidity, and festination by surgery of the basal ganglia. **Res Publ Assoc Nerv Ment Dis** **21**:602-665, 1942
124. Miyagi Y, Shima F, Sasaki T: Brain shift: an error factor during implantation of deep brain stimulation electrodes. **J Neurosurg** **107**:989-997, 2007
125. Montgomery E: Deep brain stimulation programming, in Bakay R (ed): **Movement Disorder Surgery: The essentials**. New York: Thieme, 2009, pp 198-213
126. Morel A: **Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia**. New York: Informa Healthcare, 2007
127. Morishita T, Foote KD, Wu SS, et al: Brain penetration effects of microelectrodes and deep brain stimulation leads in ventral intermediate nucleus stimulation for essential tremor. **J Neurosurg** **112**:491-496, 2010
128. Mukherjee P, Chung SW, Berman JI, et al: Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. **AJNR Am J Neuroradiol** **29**:843-852, 2008
129. Muthusamy KA, Aravamuthan BR, Kringelbach ML, et al: Connectivity of the human pedunculopontine nucleus region and diffusion tensor imaging in surgical targeting. **J Neurosurg** **107**:814-820, 2007
130. Nagae-Poetscher LM, Jiang H, Wakana S, et al: High-resolution diffusion tensor imaging of the brain stem at 3 T. **AJNR Am J Neuroradiol** **25**:1325-1330, 2004

131. Nambu A, Takada M, Inase M, et al: Dual somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. **J Neurosci** **16**:2671-2683, 1996
132. Narabayashi H, Shimazu H, Fujita Y, et al: Procaine-oil-wax pallidotomy for double athetosis and spastic states in infantile cerebral palsy: report of 80 cases. **Neurology** **10**:61-69, 1960
133. Niemann K, Mennicken VR, Jeanmonod D, et al: The Morel stereotactic atlas of the human thalamus: atlas-to-MR registration of internally consistent canonical model. **Neuroimage** **12**:601-616, 2000
134. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, et al: Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. **Neurosurgery** **56**:130-137; discussion 138, 2005
135. Nimsky C, Ganslandt O, Merhof D, et al: Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. **Neuroimage** **30**:1219-1229, 2006
136. Nowinski WL, Liu J, Arumugam T: Quantification and visualization of three-dimensional inconsistency of the globus pallidus internus in the Schaltenbrand-Wahren brain atlas. **Stereotact Funct Neurosurg** **84**:236-242, 2006
137. Nowinski WL, Liu J, Thirunavuukarasuu A: Quantification and visualization of the three-dimensional inconsistency of the subthalamic nucleus in the Schaltenbrand-Wahren brain atlas. **Stereotact Funct Neurosurg** **84**:46-55, 2006
138. Obrador S: A simplified neurosurgical technique for approaching and damaging the region of the globus pallidus in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **20**:47-49, 1957
139. Ondo WG, Jankovic J, Lai EC, et al: Assessment of motor function after stereotactic pallidotomy. **Neurology** **50**:266-270, 1998
140. Owen SL, Heath J, Kringelbach M, et al: Pre-operative DTI and probabilistic tractography in four patients with deep brain stimulation for chronic pain. **J Clin Neurosci** **15**:801-805, 2008
141. Parkinson J: **An Essay on the Shaking Palsy**. London, 1817
142. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, et al: MRI-directed subthalamic nucleus surgery for Parkinson's disease. **Stereotact Funct Neurosurg** **78**:132-145, 2002
143. Peltier J, Verclytte S, Delmaire C, et al: Microsurgical anatomy of the ventral callosal radiations: new destination, correlations with diffusion tensor imaging fiber-tracking, and clinical relevance. **J Neurosurg** **112**:512-519, 2010
144. Peltier J, Verclytte S, Delmaire C, et al: Microsurgical anatomy of the temporal stem: clinical relevance and correlations with diffusion tensor imaging fiber tracking. **J Neurosurg** **112**:1033-1038, 2010
145. Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. **J Neurol Sci** **192**:9-15, 2001
146. Peuskens D, van Loon J, Van Calenbergh F, et al: Anatomy of the anterior temporal lobe and the frontotemporal region demonstrated by fiber dissection. **Neurosurgery** **55**:1174-1184, 2004

147. Phillips WE, 2nd, Velthuisen RP, Phuphanich S, et al: Application of fuzzy c-means segmentation technique for tissue differentiation in MR images of a hemorrhagic glioblastoma multiforme. **Magn Reson Imaging** **13**:277-290, 1995
148. Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, et al: Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. **Brain** **129**:1732-1747, 2006
149. Pollo C, Meuli R, Maeder P, et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: magnetic resonance imaging targeting using visible anatomical landmarks. **Stereotact Funct Neurosurg** **80**:76-81, 2003
150. Pollo C, Vingerhoets F, Pralong E, et al: Localization of electrodes in the subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. **J Neurosurg** **106**:36-44, 2007
151. Priori A, Egidio M, Pesenti A, et al: Do intraoperative microrecordings improve subthalamic nucleus targeting in stereotactic neurosurgery for Parkinson's disease? **J Neurosurg Sci** **47**:56-60, 2003
152. Rampini PM, Locatelli M, Alimehmeti R, et al: Multiple sequential image-fusion and direct MRI localisation of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation. **J Neurosurg Sci** **47**:33-39, 2003
153. Redfern RM: History of stereotactic surgery for Parkinson's disease. **Br J Neurosurg** **3**:271-304, 1989
154. Reil JC: Fragmente über die Bildung des kleinen Gehirns im Menschen. **Arch Physiol Halle** **8**:1-58, 1807-1808
155. Rezai A, Hutchison W, Lozano AM: Chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease, in Rengachary S, Wilkins R (eds): **AANS Neurosurgical Operative Atlas**. Illinois: AANS Publication Committee, 1999, Vol 8, pp 195-207
156. Rhoton AL, Jr.: The cerebrum. Anatomy. **Neurosurgery** **61**:37-118; discussion 118-119, 2007
157. Richter E: [Development of the globus pallidus and of the corpus subthalamicum. Origin of both centers from the diencephalon]. **Monogr Gesamtgeb Neurol Psychiatr** **108**:1-132, 1965
158. Richter EO, Hoque T, Halliday W, et al: Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease. **J Neurosurg** **100**:541-546, 2004
159. Rijkers K, Temel Y, Visser-Vandewalle V, et al: The microanatomical environment of the subthalamic nucleus. Technical note. **J Neurosurg** **107**:198-201, 2007
160. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, et al: The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. **Brain** **124**:1777-1790, 2001
161. Roessler K, Ungersboeck K, Dietrich W, et al: Frameless stereotactic guided neurosurgery: clinical experience with an infrared based pointer device navigation system. **Acta Neurochir (Wien)** **139**:551-559, 1997
162. Romanelli P, Esposito V, Schaal DW, et al: Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. **Brain Res Brain Res Rev** **48**:112-128, 2005
163. Rubino PA, Rhoton AL, Jr., Tong X, et al: Three-dimensional relationships of the optic radiation. **Neurosurgery** **57**:219-227; discussion 219-227, 2005

164. Saint-Cyr J, Periera LCM, Lozano AM: Location and size variability in the human subthalamic nucleus as shown by MRI. **Mov Disord** **15**:993, 2000
165. Sánchez-Castro FJ, Pollo C, Villemure JG, et al: Automatic subthalamic nucleus targeting for deep brain stimulation. A validation study. **International Congress Series** **1281**:1-6, 2005
166. Schaltenbrand G, Bailey P: **Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain**. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1959, Vol II
167. Schaltenbrand G, Wahren W: **Atlas for stereotaxy of the human brain**. New York: Georg Thieme, 1977
168. Schmahmann J, Pandya D: **Fiber Pathways of the Brain**: Oxford University Press, USA, 2009
169. Schwalb JM, Hamani C: The history and future of deep brain stimulation. **Neurotherapeutics** **5**:3-13, 2008
170. Shen WG, Wang HY, Lin ZG, et al: Stereotactic localization and visualization of the subthalamic nucleus. **Chin Med J (Engl)** **122**:2438-2443, 2009
171. Shields DC, Gorgulho A, Behnke E, et al: Contralateral conjugate eye deviation during deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. **J Neurosurg** **107**:37-42, 2007
172. Shinohara H, Yasutaka S, Taniguchi Y, et al: Fiber dissection technique for demonstrating the lateral lemniscus of the human brain. **Okajimas Folia Anat Jpn** **80**:115-118, 2004
173. Siegfried J, Lippitz B: Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. **Neurosurgery** **35**:1126-1129; discussion 1129-1130, 1994
174. Siegfried J, Lippitz B: Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: personal experience since 1982. **Stereotact Funct Neurosurg** **62**:71-75, 1994
175. Sincoff EH, Tan Y, Abdulrauf SI: White matter fiber dissection of the optic radiations of the temporal lobe and implications for surgical approaches to the temporal horn. **J Neurosurg** **101**:739-746, 2004
176. Slavin KV, Thulborn KR, Wess C, et al: Direct visualization of the human subthalamic nucleus with 3T MR imaging. **AJNR Am J Neuroradiol** **27**:80-84, 2006
177. Spatz M: **Physiologies des Zentralnervensystems der WirbelTiere**. Berlin: Springer, 1927
178. Spetzger U, Laborde G, Gilsbach JM: Frameless neuronavigation in modern neurosurgery. **Minim Invasive Neurosurg** **38**:163-166, 1995
179. Spiegel EA, Wycis HT: Anstomy in paralysis agitans. **AMA Arch Neurol Psychiatry** **71**:598-614, 1954
180. Spiegel EA, Wycis HT, Baird HW, 3rd: Long-range effects of electropallidoanostomy in extrapyramidal and convulsive disorders. **Neurology** **8**:734-740, 1958
181. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, et al: Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. **Science** **106**:349-350, 1947
182. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, et al: Stimulation of Forel's Field during Stereotaxic Operations in the Human Brain. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** **16**:537-548, 1964

183. Srikiyvilaiikul T, Bhidayasiri R: Frameless stereotactic for deep brain stimulation placement: operative technique. **J Med Assoc Thai** **91**:497-501, 2008
184. Starr PA: Placement of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus or Globus pallidus internus: technical approach. **Stereotact Funct Neurosurg** **79**:118-145, 2002
185. Starr PA, Martin AJ, Ostrem JL, et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulator placement using high-field interventional magnetic resonance imaging and a skull-mounted aiming device: technique and application accuracy. **J Neurosurg** **112**:479-490, 2010
186. Starr PA, Vitek JL, DeLong M, et al: Magnetic resonance imaging-based stereotactic localization of the globus pallidus and subthalamic nucleus. **Neurosurgery** **44**:303-313; discussion 313-304, 1999
187. Sterio D, Zonenshayn M, Mogilner AY, et al: Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. **Neurosurgery** **50**:58-67; discussion 67-59, 2002
188. Stone JL: Paul Broca and the first craniotomy based on cerebral localization. **J Neurosurg** **75**:154-159, 1991
189. Talairach J, David M, Tournoux P, et al: **Atlas d'anatomie stéréotaxique. Repérage radiologique indirect des noyaux gris centraux des régions mésencéphalo-soso-optiques et hypothalamiques de l'homme**. Paris, 1957
190. Talairach J, Tournoux P: **Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System. An approach to Cerebral Imaging**. New York: Thieme Medical Publishers, 1988
191. Tamma F, Caputo E, Chiesa V, et al: Anatomico-clinical correlation of intraoperative stimulation-induced side-effects during HF-DBS of the subthalamic nucleus. **Neurol Sci** **23 Suppl 2**:S109-110, 2002
192. Tanner CM, Goldman SM: Epidemiology of Parkinson's disease. **Neurol Clin** **14**:317-335, 1996
193. Teagarden MA, Rebec GV: Subthalamic and striatal neurons concurrently process motor, limbic, and associative information in rats performing an operant task. **J Neurophysiol** **97**:2042-2058, 2007
194. Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, et al: The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. **Prog Neurobiol** **76**:393-413, 2005
195. Theodosopoulos PV, Marks WJ, Jr., Christine C: Physiology and functional organization of the human subthalamic nucleus. **Mov Disord** **15**:329, 2000
196. Toda H, Sawamoto N, Hanakawa T, et al: A novel composite targeting method using high-field magnetic resonance imaging for subthalamic nucleus deep brain stimulation. **J Neurosurg** **111**:737-745, 2009
197. Türe U, Yasargil MG, Friedman AH, et al: Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. **Neurosurgery** **47**:417-426; discussion 426-417, 2000
198. Türe U, Yasargil MG, Pait TG: Is there a superior occipitofrontal fasciculus? A microsurgical anatomic study. **Neurosurgery** **40**:1226-1232, 1997
199. Unrath A, Klose U, Grodd W, et al: Directional colour encoding of the human thalamus by diffusion tensor imaging. **Neurosci Lett** **434**:322-327, 2008
200. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al: Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. **Am J Epidemiol** **157**:1015-1022, 2003

201. Vayssiere N, Hemm S, Cif L, et al: Comparison of atlas- and magnetic resonance imaging-based stereotactic targeting of the globus pallidus internus in the performance of deep brain stimulation for treatment of dystonia. **J Neurosurg** **96**:673-679, 2002
202. Vesalii A: **De Humani Corporis Fabrica**. Venice, 1568
203. Vieussens R: **Neurographia Universalis. Hoc est, omnium corporis humani nervorum, simul & cerebri, medullaeque spinalis**. Lyon, 1684
204. Voges J, Koulousakis A, Sturm V: Deep brain stimulation for Parkinson's disease. **Acta Neurochir Suppl** **97**:171-184, 2007
205. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, et al: Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. **Neuroimage** **36**:630-644, 2007
206. Walker AE: Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements; hemiballismus. **Acta Psychiatr Neurol** **24**:723-729, 1949
207. Wetzel N, Snider RS: Neurophysiological correlates in human stereotaxis. **Q Bull Northwest Univ Med Sch** **32**:386-392, 1958
208. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR: The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. **J Neurophysiol** **72**:494-506, 1994
209. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR: The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. **J Neurophysiol** **72**:521-530, 1994
210. Wichmann T, DeLong MR: Models of basal ganglia function and pathophysiology of movement disorders. **Neurosurg Clin N Am** **9**:223-236, 1998
211. Willis T: **Cerebri Anatome: cui accedit Nervori Descriptio et Usus**. London, 1664
212. Yang DS, Hong JH, Byun WM, et al: Identification of the medial lemniscus in the human brain: combined study of functional MRI and diffusion tensor tractography. **Neurosci Lett** **459**:19-24, 2009
213. Yasargil MG, Ture U, Yasargil DC: Impact of temporal lobe surgery. **J Neurosurg** **101**:725-738, 2004
214. Young GS, Feng F, Shen H, et al: Susceptibility-enhanced 3-Tesla T1-weighted spoiled gradient echo of the midbrain nuclei for guidance of deep brain stimulation implantation. **Neurosurgery** **65**:809-815, 2009
215. Zhang ZX, Roman GC: Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. **Neuroepidemiology** **12**:195-208, 1993
216. Zonenshayn M, Rezai AR, Mogilner AY, et al: Comparison of anatomic and neurophysiological methods for subthalamic nucleus targeting. **Neurosurgery** **47**:282-292; discussion 292-284, 2000